

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
СБАЛАГ “МАЙЧИН ДОМ” ЕАД

Д-р ИРИНА ИВАНОВНА МАРКОВА

**АКУШЕРСКИ ПРОБЛЕМИ,
СВЪРЗАНИ С БРЕМЕННОСТТА И
РОДОРАЗРЕШЕНИЕТО ПРИ
ДВУПЛОДНА БРЕМЕННОСТ**

ДИСЕРТАЦИЯ

**ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
“ДОКТОР”**

Област на висше образование: Здравеопазване и спорт

Професионално направление: Медицина

Научна специалност: Акушерство и гинекология

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

Проф. д-р Асен Иванов Николов, д.м.

София, 2017 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	7
I. ВЪВЕДЕНИЕ	8
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	10
II.1. Исторически преглед.....	10
II.2. Фактори, влияещи честота на двуплодната бременност.....	11
II.2.1. Раса.....	12
II.2.2. Наследствено предразположение.....	12
II.2.3. Възраст и паритет.....	12
II.2.4. Прием на орална хормонална контрацепция.....	12
II.2.5. Употреба на медикаменти, стимулиращи овулацията.....	13
II.2.6. Асистиран репродуктивни технологии.....	13
II.3. Зиготност и хориалност.....	14
II.4. Перинатална заболяемост и смъртност.....	16
II.5. Диагноза на двуплодна бременност.....	19
II.6. Усложнения в протичането на двуплодната бременност.....	20
II.6.1. Усложнения от страна на майката.....	21
II.6.1.1. Ранен спонтанен аборт.....	21
II.6.1.2. Гестационен диабет.....	22
II.6.1.3. Хипертония гравидарум и преекламписия.....	22
II.6.1.4. Анемия на бременността.....	23
II.6.1.5. Абрупцио на плацентата.....	24
II.6.1.6. Постпартална кръвозагуба.....	24
II.6.1.7. Преждевременно пукане на околоплодния мехур.....	25
II.6.1.8. Преждевременно раждане.....	25
II.6.1.8.1. Тегло на новородените.....	25
II.6.1.8.2. Гестационна възраст на родоразрешение.....	26
II.6.1.8.3. Скрининг за преждевременно раждане.....	31
II.6.2. Усложнения от страна на плода и новороденото.....	35
II.6.2.1. Интраутеринна смърт на единия плод.....	35
II.6.2.2. Дискордантен фетален растеж и интраутеринна ретардация на плода.....	36
II.7. Усложнения, специфични за двуплодна бременност.....	37
II.7.1. Фето-фетален трансфузионен синдром.....	37
II.7.2. Акардия синдром.....	41
II.7.3. “Сраснали близнаци”.....	42
II.8. Родоразрешение при двуплодна бременност.....	43
II.8.1. Раждане през естествените родови пътища.....	44
II.8.1.1. Първи период на раждането.....	44
II.8.1.2. Втори период на раждането.....	45
II.8.1.2.1. Раждане на първи близнак.....	45
II.8.1.2.2. Раждане на втори близнак.....	45
II.8.1.2.3. Интервал между раждането на първи и втори близнак.....	46
II.8.1.3. Трети период на раждането.....	47
II.8.1.4. Аналгезия и анестезия по време на вагинало раждане.....	47

II.8.2. Родоразрешение чрез цезарово сечение.....	48
II.8.2.1. Индикации.....	48
II.8.2.2. Вид на маточния разрез.....	49
II.8.2.3. Аналгезия и анестезия при цезарово сечение.....	49
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	51
III.1. Цел.....	51
III.2. Задачи.....	51
IV. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ, МЕТОДОЛОГИЯ И СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ	52
IV.1. Клиничен материал.....	52
IV.2. Методи на изследване.....	57
IV.2.1. Клинични методи.....	57
IV.2.1.1. Акушерски статус и акушерско изследване.....	57
IV.2.1.2. Определяне Apgar score на новороденото.....	58
IV.2.2. Апаратни методи.....	58
IV.2.2.1. Образна диагностика - ултразвуков метод.....	58
IV.2.2.2. Антропометрия.....	59
IV.2.2.3. Кръвно-газов анализ и АКС от пъпна връв на новороденото.....	59
IV.2.3. Параклинични методи.....	59
IV.2.3.1. Лабораторни изследвания.....	59
IV.2.3.2. Биохимични тестове – тест за фетален фобронектин (Full-Term Test).....	59
IV.2.4. Епидемиологични методи.....	60
IV.2.4.1. Информационен метод.....	60
IV.2.4.2. Анкетен метод.....	60
IV.3. Методология.....	60
IV.4. Статистическа обработка на резултатите.....	62
V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	65
V.1. Честота на двуплодната бременност. Възрастова характеристика на включените в проучването жени с двуплодна бременност.....	65
V.1.1. Честота на двуплодната бременност.....	65
V.1.2. Възрастова характеристика на включените в проучването жени с двуплодна бременност.....	69
V.1.2.1. Влияние на възрастта върху честота на двуплодна бременност.....	72
V.1.2.2. Влияние на паритета върху честотата на двуплодна бременност.....	74
V.1.2.3. Влияние на асистираните репродуктивни технологии върху честотата на двуплодна бременност.....	75
V.2. Усложнения, свързани с бременността и специфични за двуплодната бременност усложнения.....	76
V.2.1. Усложнения при двуплодна бременност, свързани с бременността.....	76
V.2.1.1. Гестационен диабет.....	77
V.2.1.2. Преeklampсия.....	80
V.2.1.3. Анемия на бременността.....	81
V.2.1.4. Абрупцио на плацентата	84

V.2.1.5. Преждевременно пукнат околоплоден мехур.....	85
V.2.1.6. Преждевременно раждане.....	87
V.2.1.6.1. Честота на преждевременното раждане при двуплодна бременност	87
V.2.1.6.2. Разпределение на пациентките с преждевременно раждане в зависимост от вида на двуплодната бременност.....	89
V.2.1.6.3. Влияние на стойностите на левкоцитите върху честотата на преждевременно раждане. Сравнителен анализ между двуплодна и едноплодна бременност.....	90
V.2.1.6.4. Влияние на придружаващите заболявания върху преждевременното раждане при двуплодна бременност.....	93
V.2.2. Специфични усложнения при двуплодна бременност.....	95
V.2.2.1. Дискордантен растеж на близнаците.....	95
V.2.2.2. Интраутеринна смърт на единия плод.....	97
V.2.2.3. Фето-фетален трансфузионен синдром.....	98
V.3. Предикция на преждевременно раждане. Прогностична стойност при провеждане на тест за фетален фибронектин (ФФН), при измерване на дължината на маточната шийка чрез ултразвук и при съчетание на двата метода.....	100
V.3.1. Определяне на риска от предтерминно раждане чрез провеждане на тест за ФФН.....	100
V.3.1.1. Разпределение според симптоматиката за преждевременно раждане и възрастта.....	100
V.3.1.2. Разпределение според вида на двуплодната бременност.....	102
V.3.1.3. Разпределение според гестационната седмица.....	102
V.3.1.4. Зависимост на ФФН тест от различни фактори. Определяне на прогностичната стойност на ФФН тест при двуплодна бременност. Сравняване на резултатите с едноплодна бременност.....	103
V.3.1.4.1. Резултат от ФФН тест в зависимост от наличие на симптоматика...	105
V.3.1.4.2. Поредност на бременността и резултат от ФФН тест.....	106
V.3.1.4.3. Честота на родилите пациентки в зависимост от резултата от ФФН тест.....	107
V.3.1.4.4. Среден интервал на настъпване на раждането след ФФН тест.....	109
V.3.1.4.5. Чувствителност, специфичност и предиктивна стойност на ФФН тест.....	110
V.3.2. Провеждане на измерване на дължината на маточната шийка чрез ултразвук по трансвагинален път.....	112
V.3.2.1. Разделяне на пациентките по групи.....	112
V.3.2.2. Средна дължина на маточната шийка при отделните групи.....	113
V.3.2.3. Определяне прогностичната стойност на метода.....	113
V.3.3. Определяне на прогностичната стойност на двата метода заедно.....	116
V.4. Установяване влиянието на асистираните репродуктивни технологии върху протичането и изхода на бременността при двуплодна бременност. Сравняване на резултатите със спонтанно възникнали двуплодни бременности.....	118

V.4.1. Възраст на пациентките.....	118
V.4.2. Гестационен диабет.....	120
V.4.3. Преeklampсия.....	121
V.4.4. Анемични състояния.....	122
V.4.5. Гестационен срок на родоразрешение.....	123
V.4.6. Интраутеринна смърт на плода.....	124
V.4.7. Начин на родоразрешение.....	125
V.4.8. Кръвозагуба по време на раждането.....	126
V.4.9. Тегло на плодовете.....	127
V.4.10. Апгар скор на плодовете.....	130
V.5. Установяване на точен гестационен срок на раждане. Зависимост на срока на раждане от определени фактори.....	131
V.5.1. Определяне на гестационния срок на раждане при всички пациентки...	131
V.5.2. Влияние на хориалността и амниалността върху гестационния срок на раждане.....	133
V.5.3. Определяне влиянието на гестационния диабет върху гестационния срок на раждане.....	137
V.5.4. Определяне влиянието на преeklampсията върху гестационния срок на раждане.....	137
V.5.5. Определяне влиянието на други придружаващи заболявания върху гестационния срок на раждане.....	138
V.5.6. Определяне на влиянието на поставен серкляж върху гестационния срок на раждане.....	138
V.6. Начин на родоразрешение. Фактори, влияещи върху начина на раждане при двуплодна бременност.....	140
V.6.1. Начин на родоразрешение.....	140
V.6.1.1. Нормално раждане.....	140
V.6.1.1.1. Начин на раждане на първи плод.....	142
V.6.1.1.2. Начин на раждане на втори плод.....	143
V.6.1.1.3. Интервал между раждането на първи и втори плод.....	145
V.6.1.1.4. Оперативни методи за разширяване на мекия родов канал.....	146
V.6.1.1.4.1. Епизиотомия.....	146
V.6.1.1.5. Усложнения на нормалното раждане.....	146
V.6.1.1.5.1. Разкъсване на маточната шийка.....	146
V.6.1.1.5.2. Разкъсване на перинеум.....	147
V.6.1.1.5.3. Инструментална ревизия на маточната кухина.....	148
V.6.1.1.6. Оперативни методи на родоразрешение.....	148
V.6.1.1.6.1. Мануална екстракция.....	148
V.6.1.1.6.2. Вакуум екстракция.....	149
V.6.1.1.7. Кръвозагуба при нормалното раждане.....	149
V.6.1.2. Цезарово сечение.....	151
V.6.1.2.1. Индикации за цезарово сечение.....	152
V.6.1.2.2. Вид на операцията.....	154
V.6.1.2.3. Видове използвани лапаротомии.....	155

V.6.1.2.4. Вид на маточния разрез	156
V.6.1.2.5. Вид на анестезията.....	157
V.6.1.2.6. Кръвозагуба при цезарово сечение.....	158
V.6.2. Влияние на определени фактори върху начина на раждане при ДБ.....	160
V.6.2.1. Влияние на възрастта върху начина на раждане.....	160
V.6.2.2. Влияние на Пелвик скор върху начина на раждане.....	161
V.6.2.3. Влияние на разположението на плодовете в матката върху начина на раждане.....	163
V.6.2.4. Влияние на паритета върху начина на раждане.....	165
V.7. Определяне състоянието на новороденото.....	166
V.7.1. Антропометрични показатели на новородените.....	166
V.7.1.1. Тегло на първи плод.....	166
V.7.1.2. Ръст на първи плод.....	167
V.7.1.3. Тегло на втори плод.....	168
V.7.1.4. Ръст на втори плод.....	169
V.7.1.5. Сравнителен анализ на теглото и степени на недоносеност при новородени от двуплодна и от едноплодна бременност.....	169
V.7.1.6. Пол на новородените.....	170
V.7.2. Състояние на новородените при раждането.....	171
V.7.2.1. Апгар скор на 1-ва и 5-та минута и рН на първи плод в зависимост от начина на родоразрешение.....	171
V.7.2.2. Апгар скор на 1-ва и 5-та минута и рН на втори плод в зависимост от начина на родоразрешение.....	172
V.7.3. Неонатална смъртност.....	174
VI. ИЗВОДИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	178
VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	179
VIII. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	180
IX. УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И СИМПОЗИУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	180
X. ЛИТЕРАТУРА.....	181

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АРТ	асистирани репродуктивни технологии
Би/Би	бихориална биамниална двуплодна бременност
ГД	гестационен диабет
г.с.	гестационна седмица
ДБ	двуплодна бременност
ДДБ	дизиготна двуплодна бременност
ДМШ	дължина на маточната шийка
ЗОМ	запазен околоплоден мехур
МБ	многоплодна бременност
МДБ	монозиготна двуплодна бременност
Мо/Би	монохориална биамниална двуплодна бременност
Мо/Мо	монохориална моноамниална двуплодна бременност
МШ	маточна шийка
ППОМ	преждевременно пукнат околоплоден мехур
СПОМ	спонтанно пукнат околоплоден мехур
УЗИ	ултразвуково изследване
ФФН	фетален фибронектин
ФФТС	фето-фетален трансфузионен синдром
N	брой
P	ниво на значимост
pH	концентрация на водородни катиони
PN	нормално раждане
PS	Pelvic score
SC	Sectio caesarea

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Прогресът на човечеството през последното десетилетие е огромен и засяга всяка сфера в живота на хората. Едни от най-значими са промените, които настъпват в грижата за здравето и подобряването на качеството на живота. Удължаването на средната продължителност на живота, еманципирането на жените и устремът им към изграждане на успешна кариера доведе до покачване на възрастта, в която жените раждат първите си деца. Като следствие на тези обстоятелства, и по-точно повишената възраст за забременяване, се появяват затруднения в реализирането на репродуктивните планове. Според световни и наши автори, ежегодно се увеличава броя на безплодните двойки. Съвременните технологии и медикаменти дават възможност за революционни промени във връзка с репродукцията и дават шанс на безплодните двойки да създадат деца. Използването на асистираните репродуктивни технологии довежда до покачване на честотата на многоплодната бременност (МБ).

В България, както и в световен мащаб, през последните 30 години се наблюдава безпрецедентно покачване на честотата на двуплодната бременност (ДБ). Основно това се дължи на все по-широко използваните асистираните репродуктивни технологии. Честотата на спонтанно възникналата МБ остава константна през годините. Има фактори, които могат да повлияят върху честотата, но формулата на Hellin, датираща от 1895г. и касаеща единствено спонтанно възникналите многоплодни бременности, е приложима и днес. Правилото гласи, че двуплодна бременност се среща 1:80 едноплодни, триплодна бременност 1:80 (6400) едноплодни, а четириплодната 1:80 (512000) едноплодни и т.н.

През последното десетилетие в световен мащаб се полагат големи усилия за ограничаване на МБ, особено на триплодна или с повече плодове бременност. Тези бременности са свързани с тежко протичане, наличие на множество специфични усложнения, раждане на деца в ранен гестационен срок и не на последно място - трудности в отглеждането на деца, родени с ниско тегло. Социалните фактори и финансовите разходи по отглеждането на децата затрудняват повечето семейства. В редица страни се въвеждат законови ограничения и се забранява въвеждането на повече от два ембриона при ин витро фертилизацията. В Белгия и Швеция е задължително трансферирането на един ембрион при двойки с добра прогноза. В България няма законови разпоредби по

този въпрос, но през последните три години се наблюдава намаляване на броя на триплодните бременности в сравнение с предходните десет години. Това означава, че и при нас се възприема световната практика и се ограничава трансферирането на повече от два ембриона.

Двуплодната бременност е по-рискова бременност от едноплодната. Протичането на бременността се характеризира, както с по-честа изява на усложнения, характерни за едноплодна бременност, така и с усложнения, специфични за ДБ.

Целта на настоящия дисертационен труд е изучаване на протичането на бременността, прилагане на методи за предикция на преждевременно раждане, определяне начина и срока на раждане и установяване състоянието на новородените. Резултатите ще дадат възможност за разширяване познанията за ДБ, за установяване на начин за предикция на преждевременно раждане, за намаляване и прецизиране употребата на токолитични средства, за намаляване необходимостта от хоспитализация, за определяне на най-точният срок, подходящ за родоразрешение, съобразно хориалността и амниалността и проследяване на състоянието на новородените.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

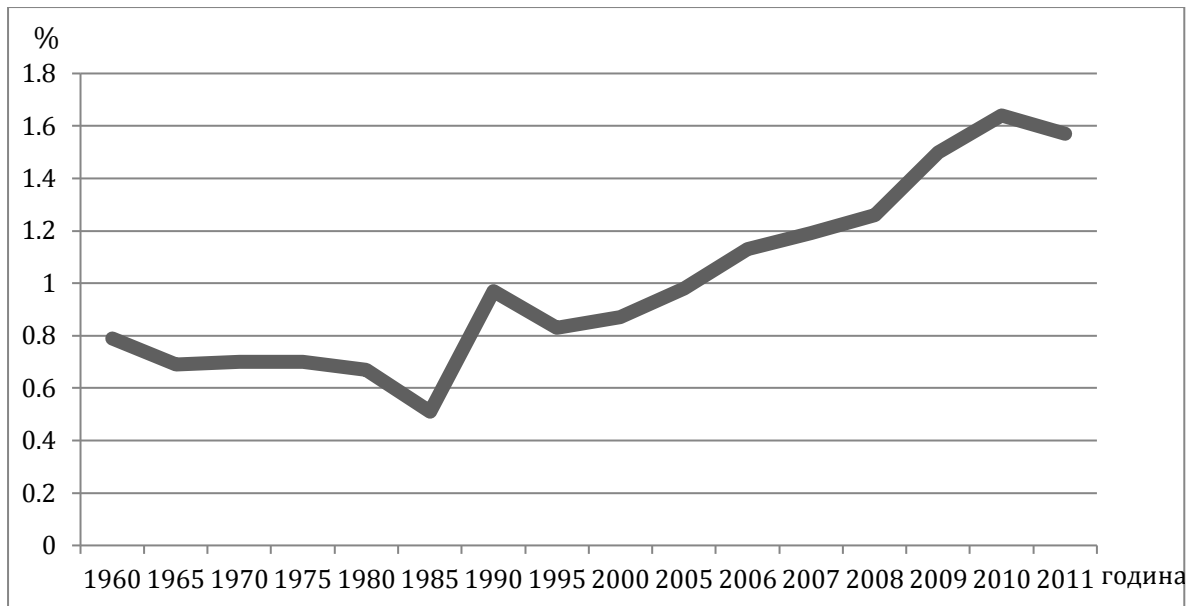
II.1. Исторически преглед

Първите данни за многоплодна бременност (МБ) датират още от времето на примитивните народи, които свързвали раждането на близнаци с необикновени обстоятелства, приписвали им необикновени способности. Античната митология изобилства с примери за обожествяване на близнаците – египетските богове Озирис и Изида, спартанските герои Кастор и Полукс, богът на слънцето Аполон и богинята на луната и светлината, покровителка на родилките – Артемида. Освен обожествявани на близнаците е приписван и демоничен, нечист произход - древните индуси, египтяните и вавилонците смятали раждането на близнаци, като изневяра (1). В Европа, по време на Средновековието, майки, заедно с близначните си деца били изгаряни, заради обвинения в съжителство с дявола (2). През 1808 г. Воег публикува материал за “удивителната плодовитост на една бедна жена от Виена”, която е имала 11 раждания от многоплодна бременност – 3 пъти е раждала близнаци, 6 пъти – тризнаци и 2 пъти четиризнаци. Това прави общо 32 деца (3). В Книгата на Гинес е записана рускиня, като жена родила най-много деца от многоплодна бременност – 69 (4). През 1888г. в Швейцария за първи път била документирана спонтанно възникнала бременност с шест плода. Раждането настъпило в 20 г.с., родили се 4 момчета и 2 момичета с общо тегло 1730 гр. (5).

През последните 25 години в световен мащаб се наблюдава безпрецедентно увеличение на честотата на МБ.

В САЩ честотата на двуплодната бременност (ДБ) от 1980г. до 2005г. се е увеличила от 18.9 до 32.1 на 1000 живородени. По време на същия период честотата на двуплодните бременности се покачила от 2.8% на 3.4% (6,7). През 2008г. ражданията от многоплодни бременности са съставлявали 3.26% от всички раждания в САЩ (8).

Според Националния статистически институт честотата на многоплодна бременност в България от 1960г. до 1985г. е била около 0.7% (9). От 1985 г. до 2000 г. се наблюдава честота на МБ около 0.9 %. След 2000 г. стойностите са над 1%. От 2009г. до 2011г. процентното съотношение на МБ спрямо общия брой раждания в страната е около 1.5% (Фиг.1).



Фиг. 1 Честота на многоплодна бременност спрямо общия брой раждания в България за периода от 1960г. до 2011г.

II.2. Фактори, влияещи честота на двуплодната бременност

През годините са използвани редица формули с цел точно определяне на честотата на многоплодната бременност. През 1895г. Hellin формира правило за изчисляване на честотата на многоплодната бременност, според което естествено възникналата двуплодна бременност е 1:80 едноплодни бременности, триплодната бременност е $1:80^2$ (6400) едноплодни, четириплодната - $1:80^3$ (512000) едноплодни и т.н. (10). Наши и чужди автори и до днес потвърждават верността на формулата, но тя е приложима само при спонтанно възникнали бременности.

Двуплодната бременност може да бъде монозиготна (МДБ) и дизиготна двуплодна бременност (ДДБ). МДБ се формира, когато една яйцеклетка се оплоди и в последствие се раздели на две. Такива плодове са в повечето случаи генетично идентични и с еднакъв пол. Едновременното оплождане на две яйцеклетки формира ДДБ. Децата от такава бременност не са генетично идентични и могат да бъдат от еднакъв или различен пол. Има разлики в честотата на МДБ и ДДБ. Честотата на МДБ е относително постоянна по света и е около 4 на 1000 живородени, докато ДДБ варира варира в широки граници, поради влияние на различни фактори (11,12).

Фактори, от които зависи честотата на ДДБ:

II.2.1. Раса. Ниска честота при монголоидната раса, средна при бялата раса и висока при негроидната раса (12).

Най-ниска е честотата в Япония 6-7 на 1000 раждания (13). Най-висока е честота на ДДБ в Западна Нигерия, където тя се среща при 45 на 1000 раждания, от които 90 % са дизиготни (14). Съществува теория, че причината за тази честота в Нигерия е високата консумация на специфичен вид сладки картофи. Те съдържат натурален фитоестроген, който предизвиква отделяне на яйцеклетки едновременно от двата яйчника.

II.2.2. Наследствено предразположение. Установено е, че има наследствено предразположение за развитие на ДДБ от страна на майката. От страна на бащата не се установява такава връзка. (15,16). White и Wyshak през 1964г. установяват, че жени, които са родени от дизиготна двуплодна бременност, раждат близнаци 1 на 58 раждания. Жени, които са родени от едноплодна бременност, но чийто мъже са родени като дизиготни близнаци, имат вероятност да родят близнаци 1 на 116 бременности (17). Установена е и склонност към повторение на ДДБ. През 1986г. MacGillivray и сътр. съобщават, че жени, които са имали ДДБ е по-вероятно да имат последваща двуплодна бременност в сравнение с жени, които са имали предходна едноплодна бременност (18).

II.2.3. Възраст и паритет. По-висока честота на МБ се наблюдава при възраст на бременната над 35 год. Veemsterboer и сътр. през 2006г. установяват, че пикът на спонтанно възникналите ДБ е най-висок при 37 годишни жени. Те смятат, че се дължи на максимална ФСХ стимулация, водеща до повишен брой развиващи се яйчникови фоликули (19). При жени под 20 години, честотата на ДДБ е 1.5%. Сред жените между 30 и 39 годишна възраст, ДДБ се среща в 4.1%, а при жени на 45 или повече години - 17.8% (12). С повишаване на паритета се повишава и вероятността за многоплодна бременност, вероятно също във връзка с увеличаване на възрастта на бременната жена. В Швеция Petterson и съавт. още през 1976г. са установили, че МБ при първа бременност на жената е 1.3 %, докато при четвърта бременност процентът е 2.7 (20).

II.2.4. Прием на орална хормонална контрацепция. Повишените нива на ФСХ и ЛХ след продължително подтискане на овулацията се свързват с по-висока честота на ДДБ. Според Rothman и сътр. тази теория се базира на факта, че ДДБ е по-честа при жени, които са забременявали първия месец след прекъсване на

приема на орални контрацептиви, но през последващите месеци не се наблюдава такава зависимост (21).

II.2.5. Употреба на медикаменти, стимулиращи овулация. Например при прием на Кломифен цитрат честотата на ДБ е между 6.8% и 17%, а при прием на гонадотропин между 18% и 53.5% (22).

II.2.6. Асистиращи репродуктивни технологии (АРТ). В САЩ честотата на двуплодната бременност, възникнала след АРТ, се покачва плавно след 1980г. Това съвпада със световната тенденция и с данните за нашата страна. В САЩ по-голямата част от двуплодните бременности възниква спонтанно - около 60%. Като останалите 40% се разпределят почти по-равно между методите за индукция на овулацията и АРТ (23,24,25,26).

Двуплодните бременности, възникнали чрез асистиращи репродуктивни технологии са се увеличили, докато триплодните бременности след АРТ намаляват (24). Вероятността да се развие двуплодна бременност след употребата на АРТ е 20 пъти по-висока, а триплодна и с повече плодове - 100 пъти (25). След започване прилагането на АРТ значително се покачва честотата на многоплодната бременност, особено на триплодната бременност. Във връзка със затрудненото протичане на бременността, рисковете, които тя крие за бременната и високата смъртност на плодовете, през последните години в САЩ се предприема политика по намаляване на многоплодната бременност. В множество центрове по АРТ се предприема трансферирането само на един ембрион, а при възникване на многоплодна се извършва ембриоредукция.

Според Sazonova изходът от бременността е значително по-добър, когато бременността след ин-витро фертилизация (IVF) едноплодна, в сравнение с двуплодна бременност след IVF. Поради тези резултати авторите също подкрепят трансферирането само на един ембрион, с което ще се намалят рисковете, свързани с двуплодната бременност (27).

Някои автори смятат, че изходът от двуплодна бременност след АРТ е сравним със спонтанно възникнала двуплодна бременност (28). Други автори обаче установяват по-висока честота на усложнения на бременността и раждането при бременност настъпила, чрез АРТ. Vamberg и сътр. през 2012г. установяват, че жените, забременяли след АРТ са в по-напреднала възраст и от тук имат по-висок риск от преждевременно раждане, раждане чрез цезарово сечение и имат по-висока смъртност (29).

II.3. Зиготност и хориалност

При всяка една дизиготна ДБ се оформят свои собствени плаценти от развитието на два бластоциста. Ако имплантацията на тези бластоцисти е далеч една от друга, се образуват две плаценти. Когато обаче се имплантират близко една до друга може да се наблюдава сливане на плацентите, но рядко имат съдови анастомози. Определянето на хориалността е важно при монозиготната двуплодна бременност, защото може да има повече вариации. Монохориалната плацента има един хорион и обикновено два амниона, но понякога може да има един амнион. Почти всички монохориални плаценти имат комуникация между кръвоносните си съдове. Типът на плацентата, която ще се развие, се детерминира от времето на разделяне на оплодената яйцеклетка. Ако зиготата се раздели през първите 3 дни (стадий морула) след оплождането се формират два хориона и два амниона, като по този начин се оформя бихориална биамниална двуплодна бременност (Би-Би). Могат да се формират две отделни плаценти или една, но слята плацента. Ако разделянето на зиготата настъпи в периода от трети до девети ден (стадий бластоциста), се получава монохориална биамниална ДБ (Мо-Би). Когато разделянето е след деветия ден, след като хорионът и амнионът са вече формирани, резултатът е два ембриона с общ амниотичен сак - монохориална моноамниална ДБ (Мо-Мо). Ако разделянето настъпи след 12-ти ден, се образуват т.нар. “сраснали близнаци” (Табл.1).

Табл. 1 Формиране на хорион и амнион при двуплодна бременност в зависимост от времето на разделяне на оплодената яйцеклетка (30)

	33%	65%	~ 2%	~ 0.0002%
	Бихориати			
Плацента		Монохориати		
Плоден сак			Моноамниоти	
Плод				“Сраснали близнаци”
	Ден 0	Ден 3	Ден 9	Ден 12

Зиготността може да се определи единствено чрез ДНК типизиране. Пренатално това може да се осъществи само чрез инвазивна процедура – амниоцентеза, хориална биопсия или кордоцентеза. Определянето на хориалността, чрез ултразвуково изследване може да стане и според налични индиректни белези като пола на плодовете, броя на плацентите и характеристиката на мембраната между двата амниални сака. Разнополовите плодове са дизиготни и следователно бихориални, но в около 2/3 от двуплодните бременности плодовете са с еднакъв пол и тези плодове могат да бъдат както монозиготни, така и дизиготни. Ако се визуализират две отделни плаценти, бременността е бихориална, но в много от случаите, двете плаценти са разположени много близо една до друга и е трудно да се отдиференцира слята бихориална плацента от монохориална плацента.

Бихориална е бременността, когато има ясно дефинирана преграда, състояща се хистологично от 5 слоя и по-дебела от 2 мм. Ехографски не могат да се отдиференцират тези пет слоя на преградата, но когато преградата е по-дебела и по-ехогенна, се смята, че бременността е бихориална. Когато преградата е триъгълно вдадена към амниона и съдържа хориална тъкан означава, че бременността също е бихориална и така описаната находка се нарича “λ(lambda)-sign”. Ако триъгълната проекция на плацентарната тъкан се разширява извън плацентарната тъкан между слоевете на разделящата мембрана, следователно се касае за две слети плаценти и т.нар. twin-peak sign. Монохориалната преграда обаче е толкова тънка, че може дори да не се забележи до втори триместър. Най-често е с дебелина под 2 мм и се състои от два слоя. Това влизане на преградата към плацентата под прав ъгъл без навлизане на хориална тъкан към разделителната преграда се нарича T-sign. (Фиг.2).



Фиг. 2 Ехографски образ при “lambda sign” (A) и при “T sign” (B) в първи триместър на бременността

Хориалността се определя много добре ехографски още през първия триместър на бременността (6-9 г.с.), когато при бихориална бременност има дебела преграда между сакчетата. След 9 г.с. преградата прогресивно изтънява, но може да се диагностицира и по-късно при визуализиране на “lambda sign”. Ехографията е предпочитан метод за определяне на хориалността поради високата си чувствителност и специфичност.

Хориалността влияе върху появата на специфични за многоплодната бременност усложнения, върху акушерските рискове по време на бременността и може да определи начина на проследяване, и начина на раждане (Табл.2).

Табл. 2 Зависимост между зиготността при двуплодна бременност и специфичните усложнения

Зиготност (%)	Близнаци (%)	ИУРП (%)	Преждевременно раждане (%)	Плацентарни съдови анастомози (%)	Перинатална смъртност (%)
ДИЗИГОТИ	80	25	40	0	10-12
МОНОЗИГОТИ	20	40	50		15-18
бихориати биамниоти	60-70	30	40	0	18-20
монохориати биамниоти	13-14	50	60	100	30-40
монохориати моноамниоти	< 1	40	60-70	80-90	58-60
“срастнали близнаци”	0.002-0.008	-	70-80	100	70-90

II.4. Перинатална заболяемост и смъртност

Честотата на перинаталната смъртност при ДБ е около 6 пъти по-висока спрямо едноплодната бременност (31,32,33,34). Основна причина е прематуритета и усложненията му, тъй като повечето ДБ се родоразрешават преждевременно. Интранаталната, ранната и късна неонатална смъртност е по-висока при

монохориалната двуплодна бременност, в сравнение с бихориалната, което се потвърждава в много научни публикации (35).

Данните за заболяемостта и смъртността в Табл.3 са взети от Natinal Center for Health Statistics в САЩ.

Табл. 3 Заболяемост и смъртност при многоплодна бременност (Russel) (36)

Характеристика	Едноплодна бременност	Двуплодна бременност	Триплодна бременност	Четириплодна бременност
Срок на бременността (г.с.)	39+5	35+5	32+2	29+9
Тегло при раждане (гр.)	3100-3300	2347	1687	1309
ИУРП (%)	< 10	14-25	50-60	50-60
Пролежаване в интензивно неонатологично отделение (%)	< 2	25	75	100
Инвалидизация (%)	0	0	20	50
Риск от развитие на ДЦП	-	4 пъти по-висок *	17 пъти по-висок *	Няма данни
Риск от смърт в детска възраст	-	7 пъти по-висок *	20 пъти по-висок *	Няма данни

* - в сравнение с едноплодна бременност

От представените в таблицата данни се вижда, че гестационният срок при родоразрешение има тенденция да намалява с увеличаване на броя на плодовете. Родоразрешението в тези различни срокове обяснява и вариациите в теглото на новородените. Теглото на новородените от едноплодна бременност е средно 3100 гр. за момичета и 3300 гр. за момчета, докато на двуплодната е около 2300 гр., а на триплодната бременност - около 1600 гр. ИУРП се наблюдава при 14-25% от

двуплодните бременности и два пъти по-често при новородените от триплодна и четириплодна бременност, за разлика от едноплодната, където това се среща в не повече от 10%. Рискът от развитие на ДЦП е значително по-висок при многоплодна бременност в сравнение с едноплодна (36). Рискът от смърт в детска възраст при двуплодна е 7 пъти по-висок, а при триплодна е 20 пъти по-висок, сравнено с едноплодна бременност (37). Разликите, които се установяват в заболеваемостта и смъртността при МБ, водят до извода, че перинаталният изход зависи до голяма степен от това дали бременността е едноплодна или многоплодна.

Детайлно е разгледано проучване върху 152223 двуплодни бременности и 5356 триплодни бременности. Използвани са данни от US National Center for Health Statistics. Целта на това проучване е да се открие каква е честотата на фетална смърт при двуплодна бременност и оцеляването до 1 годишна възраст на близнаци или тризнаци, при които има поне един загинал плод в 20 г.с. или по-късно (Табл.4).

Табл. 4 Антенатална и детска смъртност при двуплодна бременност * (Johnson, Zhang (38))

Изход	%
Двата плода са живи	93,7
Едниния близнак жив, другия загинал до 1 годишна възраст	2,3
Двата близнака са загинали до 1 годишна възраст	1,5
Единия близнак е жив, другия загинал антенатално	1,1
Антенатална смърт на двата плода	1,1
Антенатална смърт на единия близнак, втория загинал до 1 годишна възраст	0,4

* двата плода са били живи в 20 г.с.

Резултатите, които авторите представят показват, че фетална смърт в 20 г.с. е рядка и съставлява 2.6% при двуплодната и 4.3% при триплодната бременност. Оцеляването на останалия жив плод зависи пряко от времето на фетална смърт на другия. Еднополовите близнаци имат два пъти по-висок риск от смърт, след като е загинал вече единия плод в срок 25 г.с. до 32 г.с. и три пъти по-висок риск от смърт, ако загине единия плод след 33 г.с. отколкото разнополовите. Прогнозата на оцелелия плод много зависи от причината за смъртта на другия и от срока, в който това се случва. Оцеляването на плода може да не бъде застрашено, ако при двуплодна или триплодна бременност загине един от плодовете в ранен срок от вродена аномалия. В контраст на това, ако има загинал един плод при монохориална ДБ в 20-28 г.с. може да доведе до ренална кортикална некроза, сериозно увреждане на централната нервна система или до загиване на преживелия плод. Монохориатите са с по-висок риск от загиване на останалия жив след загиване на единия плод, в сравнение с бихориатите.

II.5. Диагноза на двуплодна бременност

Анамнеза - двуплодната бременност се свързва с фамилна анамнеза от страна на майката, висок паритет, възраст на жената над 35 г., прием на Кломифен цитрат, ОХК, употреба на асисирани репродуктивни технологии. Сравнено с едноплодна бременност, при двуплодна бременност по-често се среща гадене, което започва по-рано и продължава по-дълго.

Оглед – може да се наблюдават по-изразени пигментни петна, но може пациентката да има бледост на кожа и видими лигавици, поради по-често срещаната при многоплодна бременност анемия.

Палпация - прилагат се прийоми на Леополд и се установява по-висок стоеж на фундуса на матката. Поставянето на диагнозата въз основа на палпация на отделни части на плодовете преди трети триместър е трудна. Естествено дори и в напреднала бременност палпацията може да се окаже трудна, ако жената е обезитетна или има хидрамнион. Когато диагнозата се поставя чрез този метод, трябва да има палпиране на две едри плодни части с характеристики на глава – правилна форма, равномерно твърда, балотираща в различни маточни квадранти. Аускултация - чрез аускултиране на детски сърдечни тонове с разлика в честотата над 10 уд/мин в два различни квадранта може да се постави диагноза многоплодна бременност. Поставянето на диагнозата въз основа само на

аускултация е неточно, поради възможност за слушане на различни добавени шумове.

Лабораторни методи - състоят се основно в изследване на стойностите на ЧХГ, при което се установяват значително по-високи стойности в сравнение с тези при едноплодна бременност. Увеличените стойности на ЧХГ не могат да бъдат интерпретирани, като самостоятелен диагностичен метод, поради сходство с други диагнози, като например трофобластна болест. Диагностични неточности могат да се получат и при поставяне на диагноза, чрез установяване на ранна анемия на бременността.

Ехографско изследване - основен диагностичен метод за установяване на ДБ е ултразвуковото изследване. Два отделни сака могат да бъдат визуализирани още в ранен първи триместър - 6 г.с. Чрез абдоминален достъп, сакчетата се виждат в 7 г.с., а сърдечна дейност в 8 г.с. Чрез вагиналната ехография тези находки могат да се открият 1-2 седмици по-рано. Важно е да се визуализират две фетални глави в две перпендикулярни плоскости, за да не се сгреша възприемането на напречен срез на тялото на единия плод за глава на втория плод. В идеалния вариант се визуализират две глави или два абдомена в една и съща плоскост, за да се избегне сканирането на един и същи плод и интерпретиране като близнаци.

II.6. Усложнения при протичането на двуплодна бременност

Честотата на различните усложнения при двуплодна бременност е 80%, докато едноплодната бременност се усложнява само при 20%.

Табл. 5 Усложнения при бихориална и монохориална ДБ

От страна на майката	От страна на плода и новороденото	Специфични за многоплодната бременност
Спонтанен аборт	Синдром на изчезващия близнак	Фето-фетален трансфузионен синдром
Гестационен диабет	Интраутеринна смърт на единия плод	Акардия синдром

Хипертония гравидарум и прееклампсия	Дискордантен фетален растеж и интраутеринна ретардация на плода	“Сраснали близнаци”
Анемия на бременността		
Абрупцио на плацентата		
Постпартална кръвозагуба		
Преждевременно пукане на околоплодния мехур		
Преждевременно раждане		

В 9-12 % от случаите причина за смърт на плода се явява многоплодието (39,40,41,36). В Табл.5 са посочени усложнения, характерни както за бихориални, така и за монохориални двуплодни бременности.

II.6.1. Усложнения от страна на майката

II.6.1.1. Ранен спонтанен аборт

По-често се наблюдават спонтанните аборти при двуплодна бременност. Монохориалните загубени бременности спрямо бихориалните са в съотношение 18:1, което определя монохориалността като рисков фактор (42).

В 14% от двуплодните бременности настъпва загиване на единия плод към края на I-ви триместър и бременността продължава като едноплодна (43,44). В повечето случаи феноменът на “изчезващия близък” се наблюдава до 14 г.с. и развитието на останалия плод преминава без никакви особености. Висока е честотата на феталните загуби, както при спонтанно възникнали бременности, така и след АРТ. В едно проучване, което проследява бременности след лечение поради стерилитет, спонтанна загуба на един или повече гестационни сака или ембриона преди 12 г.с. е 36% при двуплодна бременност, 53% от триплодна бременност и 65% от четириплодните бременности. В контраст на това, само 19.2% от едноплодните бременности завършват със спонтанен аборт (44). Загиването б на плода даже в края на I-ви триместър протича с пълна резорбция

на тъканите му. Бременностите, които са преминали със загуба на единия плод в ранен срок, обикновено завършват успешно.

II.6.1.2. Гестационен диабет

Гестационният диабет се определя като всяко нарушение във въглехидратния метаболизъм възникнало или за първи път установено по време на бременността. Определението се прилага, независимо от нуждата от използване на инсулин за лечение и независимо дали състоянието продължава след приключване на бременността. Възможно е част от жените с ГД да са с неразпознат захарен диабет (тип 1 или 2), предшестващ бременността (45). Тъй като ГД е нарушение, което се развива през по-късните гестационни седмици, то установяването на хипергликемия през първи триместър от бременността насочва към неразпознат предшестващ захарен диабет (46).

При жени, бременни с двуплодна бременност, се наблюдават по високи постпрандиални нива на глюкозата, увеличен инсулинов отговор след хранене и по-високи нива на бета-хидроксibuтирата, сравнено с жени с едноплодна бременност (12). Някои автори смятат, че честотата на диабет се увеличава 2 до 3 пъти при ДБ, в сравнение с тази при едноплодна, поради повишените нива на плацентарните хормони, което е свързано с по-голямата маса на плацентата (47,48). Други обаче не потвърждават такава зависимост (49). През 2011г. Simoes и сътр. сравняват 105 жени с гестационен диабет и двуплодна бременност с 315 контроли без гестационен диабет. Авторите заключават, че бременностите усложнени с гестационен диабет са свързани с предшестващ бременността обезитет на жената, а не с двуплодния ѝ характер. Установяват, че новородените от такива бременности имат повишен риск от респираторен дистрес синдром. Не се открива сигнификантно покачен риск от перинатална смърт (50).

II.6.1.3. Хипертония гравидарум и прееклампися

Хипертензивните усложнения съпътстват 5 до 10 % от всички бременности и заедно с хеморгията и инфекциите оформят фаталната триада на майчината заболяемост и смъртност. В развитите страни в 16 % от случаите майчината смъртност се дължи на хипертензивни усложнения. Преекламписята съпътства 3,9 % от всички бременности в световен план. Въпреки десетилетията на интензивни проучвания и опит, все още не е напълно изяснен въпросът как

бременността индуцира появата на хипертония и/или утежнява съществуваща такава. Безспорно е, че хипертензивните усложнения остават един от интригуващите и неразрешени проблеми в съвременното акушерство. Двуплодната бременност се явява рисков фактор за възникването на прееклампсия - при едноплодна бременност честотата на прееклампсия е 6%, а при двуплодна 13% (51,52). Показването на риска няма връзка със зиготността на многоплодната бременност. Други рискови фактори се явяват възрастта и теглото на жената. При възраст над 35 години прееклампсията се среща по-често. Когато body mas index (BMI) <20 kg/m³ риск имат 4.3% от жените, но когато BMI > 35kg/m³, тогава рискът за прееклампсия се покачва на 13.3%. В нашето проучване установихме тенденция към забременяване на жените в по-късна възраст и имайки предвид глобалната тенденция към затлъстяване, рисковете на жените с двуплодна бременност да развият прееклампсия по време на бременността се покачват неколкократно.

При жени с двуплодна бременност по-често бременността се усложнява с хипертония гравидарум и прееклампсия, сравнено с жени с едноплодна бременност (53,48,54). Lucovnik и сътр. установяват, че жени с двуплодна бременност и висок BMI преди забременяване имат по-висок риск от развитие на прееклампсия и усложненията ѝ (55). По правило диагностицирането, проследяването и протичането на хипертоничните състояния по време на бременността не зависи от броя на плодовете, но в някои проучвания се подчертава, че ранна тежка прееклампсия изчезва след загиване на единия плод (48). Същевременно в клиничната практика прави впечатление, че прееклампсията често възниква по-рано, протича по-тежко и атипично при двуплодна бременност (54,56).

II.6.1.4. Анемия на бременността

Анемията е едно от най-честите неакушерски състояния, диагностицирани по време на бременност. Дефиницията на СЗО за анемия на бременността гласи, че в първи и трети триместър за долна граница на нормата на хемоглобина се приема 110 g/l, а във втори триместър долната граница е 105 g/l.

Протичането на анемията може да бъде изразено само с лабораторни промени, но може да доведе до значими последствия, както за майката, така и за плода. Синдромът анемия представлява намаляване нивата на хемоглобина (Hgb)

поради редуцирано насищане на кръвта с кислород. Хемоглобинът и хематокритът намаляват през първия триместър, достигат най-ниски стойности през втория триместър и постепенно започват да се повишават през третия триместър на бременността. Тези промени могат да са физиологични (свързани с промените в плазмения обем на кръвта) и да са част от адаптационните промени по време на бременността. Честотата на анемия сред бременните с двуплодна бременност е 2 до 3 пъти по-висока спрямо едноплодната.

Най-често анемията е желязодефицитна. Желязодефицитната анемия усложнява 21% – 36% от двуплодните бременности. Необходимите количества от желязо не могат да се набавят чрез диета на бременната, което налага при голяма част от жените прием на железен медикамент (12,56).

II.6.1.5. Абрупцио на плацентата

Абрупциото на плацентата представлява частично или пълно отлепване на имплантирана на нормално място плацентата преди раждането на плода. Среща се в честота 0,5-2,5% от всички раждания. Има склонност към повторение. Пълното отлепване на плацентата е най-рядко 1:500 раждания. По-често се среща при хронични хипертензивни усложнения на бременността, когато се наблюдават хронични промени в съдовете на ендометриума, при бърза декомпресия на преразтегната матка, както се случва след раждане на първия близък при двуплодна бременност, а при *hypertonia gravidarum* може да достигне до 50% (12). Двуплодната бременност има 3 пъти по-висок риск от развитие на абрупцио на плацентата, дори когато са контролирани хипертензивните състояния на бременната. Абрупциото възниква най-често в третия триместър и след вагинално раждане на първия близък (12).

II.6.1.6. Постпартална кръвозагуба

Преразтягането на матката при двуплодна бременност предразполага към постпартална кръвозагуба, причинено от маточна хипо- и атония независимо от начина на родоразрешение. Във Великобритания рискът от постпартална кръвозагуба при едноплодна бременност е 1.2%, при двуплодна бременност – 6%, при триплодна – 12%, а при четириплодна е 21% (12,56).

II.6.1.7. Преждевременно пукане на околоплодния мехур (ППОМ)

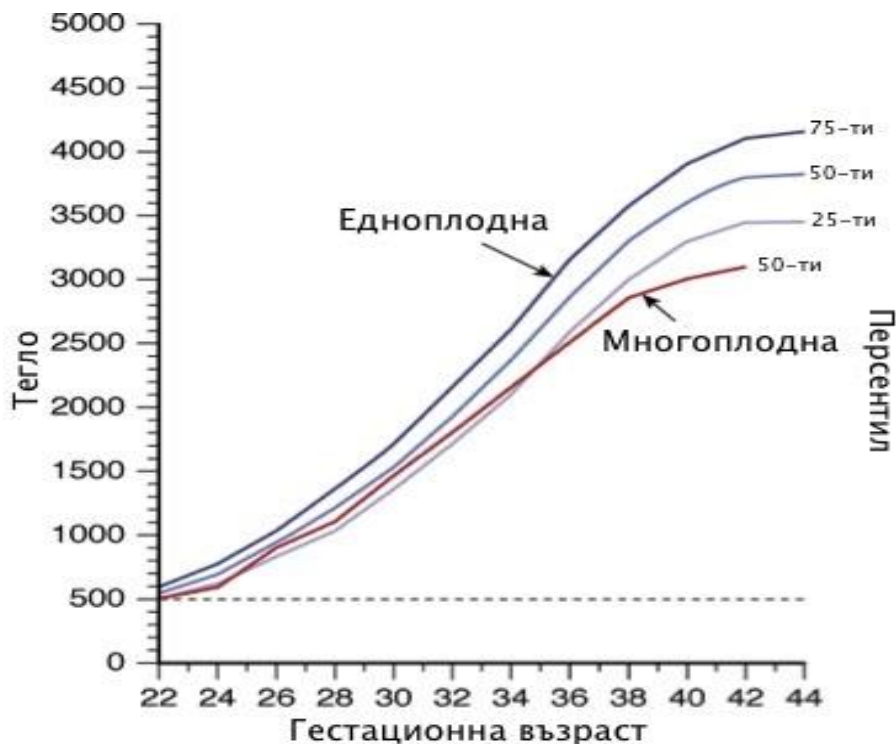
При едноплодна бременност ППОМ се наблюдава в 2-4% от случаите, докато при двуплодна - в 7-10%. Около 10 % от перинаталната смъртност се дължи на ППОМ, последващото предтерминно раждане и сериозните проблеми на недоносеното новородено (57). Двуплодната бременност се явява един от факторите за възникване на ППОМ. Обикновено се пука околоплодният мехур на първия плод, но не е изключено това да се случи и на втория. Няма достатъчно данни относно честотата при бихориати и монохориати.

Усложненията за новородените са основно свързани с недоносеността и повишения риск от инфекция. Чести са респираторният дистрес синдром, вътремозъчните кръвоизливи, некротизиращ ентероколит и сепсис. При предтерминно преждевременно пукане на околоплодния мехур има 4 пъти увеличение на перинаталната смъртност и 3 пъти по-висока заболеваемост на новороденото. Усложненията от страна на майката са по-често оперативно раждане, хориоамниотит и послеродов ендометрит. Поведението при ППОМ при двуплодна бременност не се различава съществено от това при едноплодна. За да се удължи латентният период, трябва да се избягват вагинални прегледи. Започва се токолитична терапия, проследява се състоянието на плодовете, да се изключи наличие на вътрематочна инфекция, назначават се широкоспектърни антибиотици и се прилагат кортикостероиди по схема за подобряване на белодробната зрялост.

II.6.1.8. Преждевременно раждане

II.6.1.8.1. Тегло на новородените

Новородените от двуплодна бременност имат по-ниско средно тегло от тези, които са родени от едноплодна бременност. Основни причини са нарушения във феталния растеж и преждевременно раждане (58). Теглото на новородените от едноплодна и двуплодна бременност не се различава съществено до 28-30 г.с. След този гестационен срок обаче разликата в теглото значително се увеличава. Към 34-35 г.с. разликата става още по-изявена. През 37 г.с. и след това, рискът да има голямо изоставане в теглото е 4 пъти по-голям и почти половината от близнаците са засегнати – Фиг.3.



Фиг. 3 Зависимост между гестационния срок при раждане и теглото на плода (59)

В третият триместър феталната ретардация се дължи на ранна зрялост на плацентата и свързаната с това плацентарна инсуфициенция. При дизиготните бременности причината за значителна фетална дискордантност е, че единия край на плацентата има по-добра перфузия от другия. Дискордантността може да бъде и резултат от малформация, генетичен синдром, инфекция, аномалии на пъпната връв, като *insertio velamentosa*, маргинална инсерция или *vasa praevia*.

При монозиготните ДБ феталната ретардация се наблюдава по-често. При монохориални близнаци например, разпредението на бластомерите може да не бъде равномерно и да съществуват съдови анастомози на плацентата. От това следва неравномерно разпределение на хранителните вещества и кислорода и се появяват дискордантни структурни аномалии.

II.6.1.8.2. Гестационна възраст на родоразрешение

Колкото повече се увеличава броят на плодовете, толкова продължителността на бременността намалява. Според Martin и съав. през 2006 г. в САЩ 60% от двуплодните и 93% от триплодните бременности са завършили преждевременно (60).

Установено е, че половината от двуплодните бременности завършват със спонтанни аборти или преждевременно раждане. Въз основа на сборна статистика на спонтанните раждания, включително и прематурните се установява, че средната гестационна възраст, при която се раждат близнаците е 35.2 гестационна седмица (г.с.) (61). В същото време съществуват и двуплодни бременности, които продължават своето развитие и след този срок.

Оптималната продължителност на бременността при близнаци е по-къса, отколкото при едноплодна бременност. При по-малък гестационен срок и/или по-ниско тегло при раждането деца родени от двуплодна бременност имат по-ниска перинатална смъртност в сравнение с тези от едноплодна бременност (62). Няма консенсус за оптималното време на родоразрешение при неусложнена бихориална биамниална двуплодна бременност. Определяне времето за родоразрешение е в непосредствена връзка с клиничните проблеми при прематурните новородени, каквито са голяма част от новородените при двуплодните бременности. Възможно е да има морфологична незрялост спрямо гестационната възраст, забавена адаптация и повишен риск от асфиксия. Респираторният дистрес, транзиторна тахипнея, белодробни ателектази, хиалинно-мембранната болест са често срещани състояния. Съществува и повишен риск от хипервискозитет с анемия, персистираща фетална циркулация и развитие на интравентрикуларни кръвоизливи.

При случаи с неясна гестационна възраст и особено, когато трябва да се планира елективно родоразрешение е необходимо оценяване и проследяване зрелостта на феталните бели дробове. Това се постига, чрез определяне съотношението на лецитин/сфингомиелин (Л/С) в околоплодната течност. Известни са проучванията на Leveno от 1984 година, които установяват, че съотношението Л/С = 2 при близнаци се достига по-рано, още в 32 г.с., в сравнение с едноплодна бременност, когато това става в 36 г.с. (63). Тези резултати довеждат до широко разпространеното схващане, че плодовете при многоплодните бременности достигат белодробна зрялост в 32 г.с. Впоследствие проучванията върху неонаталната респираторна заболеваемост установяват, че при раждане в 36-37 г.с. честота на РДС достига 23 %, а в 37-38 г.с. е едва 7% (64).

Същевременно проучвания, базирани на данни от United States National Center for Health Statistics, установяват най-ниска перинатална смъртност при близнаци родени в 37-39 г.с., като феталната смъртност е 3-4 на 1000 раждания, а

неонаталната 2 на 1000 раждания (65). Cheung и Hartley също намират, че перинаталната смъртност при двуплодна бременност достига най-ниската си честота през 37-38 г.с. и бавно нараства след това (66,67).

Въз основа на тези резултати, в случаите когато не се наблюдават майчини и фетални усложнения, повечето съвременни автори предлагат елективното родоразрешение да се извършва през 37-38 г.с. (68).

Това са последните световни данни относно оптималния гестационен срок на раждане при МБ. Robinson и сътр. през 2012г. публикуват резултати от проучване с цел да сравнят 9 различни стратегии, които включват планирано раждане при неусложнени монохориални биамниални двуплодни бременности между 32-38 г.с., с или без приложение на КС, като две от стратегиите са с провеждане на амниоцентеза за потвърждение на белодробната зрялост на плодовете. Включени са над 20 000 новородени. Крайните резултати от проучването се базират върху критерии, като фетална смърт, смърт на новороденото, респираторен дистрес синдром, ментална ретардация и церебрална парализа. Според авторите, раждане между 36-38 г.с. трябва да бъде предпочитаната стратегия (69). Друг авторски колектив - Sela и сътр. публикуват данни през 2012 г. от проучване, проведено от 2003 г. до 2010 г. върху монохориални-биамниални ДБ включващо 500 бременни. Изводът от проучването е, че родените деца след 36 г.с. се асоциират с по-добър неонатологичен период (70). Little и сътр. изследват бихориални биамниални ДБ. Проучват раждания от 34 до 39 г.с. и установяват, че оптималната възраст за раждане е 38 г.с. отново базирано на вече споменатите критерии (71). Следващият колектив Sullivan и сътр. извършват изследване върху 5894 бихориати биамниоти и 1704 монохориати биамниоти, за 9 годишен период - от 2000г. до 2009г. Авторите смятат, че след 28 г.с. перинаталната смъртност в двете проучвани групи е еднаква и препоръчват както за бихориалната, така и за монохориалната група, раждането да става >37 г.с., освен ако не се налага раждане по медицински показания в по-ранен срок (72). Doss и сътр. правят 18-годишно проучване върху монохориална и бихориална ДБ. Сравнява се раждането в 38 г.с. с раждане в 36, 37 и 39 г.с. Най-ниска перинатална заболяемост и смъртност е отчетена при раждане в 38 г.с. и според авторите това е оптималното време за раждане (73). Newman и сътр. провеждат много голямо 30-годишно проучване и създават схеми на поведение в зависимост от хориалността и амниалността (74). Значително се

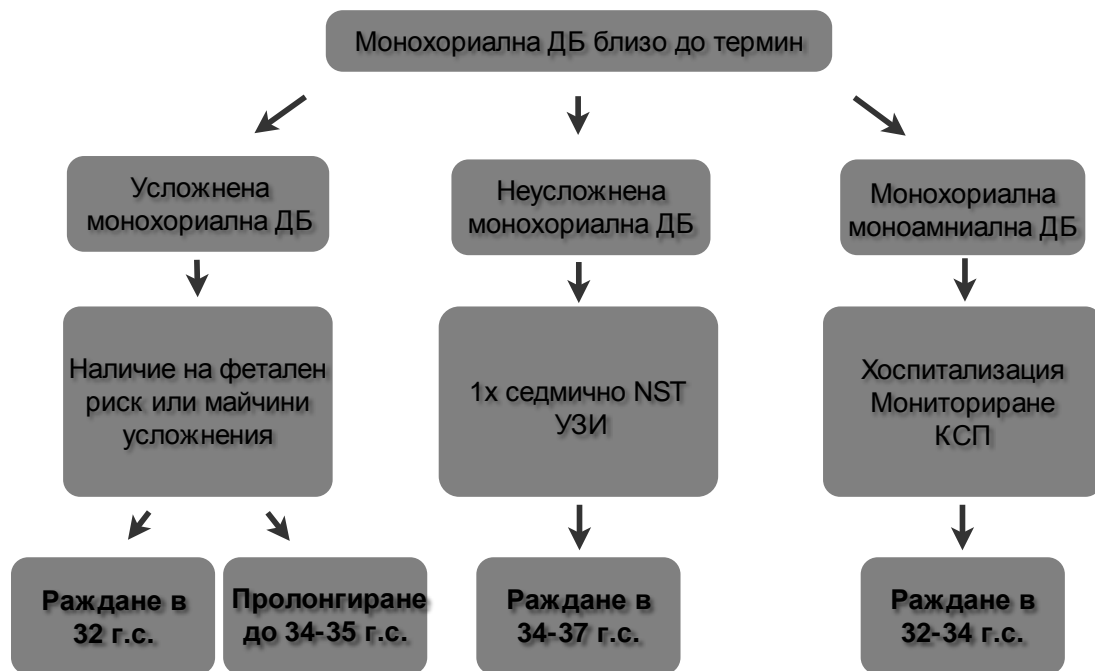
различава подходът за определяне на термина в зависимост от хориалността и амниалността (Фиг.4).



Фиг. 4 Алгоритъм за определяне времето на раждане при бихориална двуплодна бременност

Ясно се вижда поведението при бихориална ДБ. Първо се извършва ултразвуково определяне на феталното тегло. Ако бременността е преди 38 г.с., без усложнения и теглото на плодовете е съответно на гестационния срок, се извършват ежеседмично мониториране и ежеседмично УЗИ до 38 г.с. Според авторите най-удачният подход е елективно раждане в 38 г.с. при екзактно определен термин и неусложнена бихориална ДБ. Ако желанието на бременната е обезателно да продължи бременността след 38 г.с., трябва да има нормален фетален растеж, нормално количество околоплодни води, нормален кръвоток в а. umbilicalis. Но пролонгиране след 39 г.с. се смята за неоснователно, поради наличния висок риск за плода.

На Фиг.5 може да се види препоръчаното поведение при монохориална биамниална и монохориална моноамниална ДБ.



Фиг. 5 Алгоритъм за определяне времето на раждане при неусложнена монохориална двуплодна бременност

Според авторите не е оправдано монохориалната биамниална ДБ да се родоразрешава около 32 г.с. Установен е повишен риск от интраутеринна смърт след 32 г.с., но много по-сериозен проблем се оказва недоносеността. От схемата става ясно, че при наличие на майчини или фетални усложнения, като забавен растеж, сигнификантна дискордантност, нарушение в околоплодните води, прееклампсия и тежко общо състояние на бременната и фетален риск, родоразрешението трябва да се осъществи дори в 32 г.с. Ако обаче общото състояние на жената не е тежко, може да се изчака до 34-35 г.с. Когато има неусложнена монохориална биамниална ДБ след 32 г.с. алгоритъма на поведение включва: ежеседмично мониториране на плодовете и УЗИ на 2 седмици, а раждането да става между 34-37 г.с. При определяне поведението при монохориална моноамниална ДБ трябва да се знае, че тя е 1% от всички монозиготни двуплодни бременности и е с най-висок риск от всякакви усложнения. Затова, за добър изход на бременността авторите препоръчват:

1. Хоспитализация в 24-26 г.с.
2. Мониториране - 2-3 пъти дневно
3. КСП

Рискът от внезапна интраутеринна смърт след 32 г.с. е 5-10%, затова се препоръчва раждане в максимално ранен срок между 32-34 г.с., когато се счита за завършена белодробната зрялост на плодовете (75).

Kathiresan и съавт. установяват, че възрастта на бременната жена има отношение към времето на раждането. Сравнявани са жени, бременни с двуплодна бременност, като са разделени на няколко групи: по-малко от 20 год., от 20 до 34 год., 35 до 39 год. и над 40 год. Жените от 35 до 39 годишна възраст по-често раждат преди 37 г.с., докато групата от жени над 40 години имат по-висока вероятност да родят преди 35 г.с. Вероятно, необходимостта от по-ранно родоразрешение е свързана с по-висока честота на усложненията при по-възрастни пациентки (76,77).

Преждевременното раждане е причина за 85% от перинаталната заболяемост и смъртност. Около 57% от двуплодните бременности завършват с преждеременно раждане (78,79). Преждевременното раждане е по-често при двуплодна бременност, в сравнение с едноплодната бременност (80,81). 26% от децата, родени под 1500 гр. и преди 32 г.с. са от двуплодна бременност (79). Установено е, че при мъжки пол на двата плода преждевременното раждане е по-често отколкото при женски пол (82,83). Въпреки че преждеременно раждане е преди 37 г.с., по-голяма опасност представляват раждания преди 32 г.с. При раждане преди 24 г.с. перинаталната смъртност е почти 100%, докато при раждане след 32 г.с. тя е минимална. Раждане в периода между 24 и 32 г.с. води до значително повишение на неонаталната смърт и инвалидизацията сред преживелите деца. Честотата на преждевременното раждане в периода между 24 и 32 г.с. е около 1% при едноплодната бременност, 5% при бихориалната двуплодна бременност и 10% при монохориалната двуплодна бременност (84,85). Честотата на преждевременното раждане е по-висока при монохориална двуплодна бременност, отколкото при бихориалната (86).

II.6.1.8.3. Скрининг за преждеременно раждане

Има няколко метода за скрининг на преждевременното раждане, които се прилагат както при едноплодна, така и при двуплодна бременност.

Ехографско измерване дължина на маточната шийка - измерване на дължината на маточната шийка (ДМШ) чрез трансвагинално ултразвуково изследване. Измерването на ДМШ се извършва във втори триместър и за критична стойност

се приема 25 мм., както за едноплодна, така и за двуплодна бременност. ДМШ под 25 мм. в 24 г.с. е силен прогностичен фактор за поява на преждевременно раждане преди 32 г.с., 35 г.с. или 37 г.с. ДМШ повече от 25 мм. в 24 г.с. е свързана с нисък риск от възникване на преждевременно раждане. Няма сигурни данни, че измерването на ДМШ и последващите мерки, които се взимат, намаляват честотата на преждевременното раждане. При скъсяване ДМШ често се взема решение за поставяне на профилактичен серкляж (87).

Изследване за фетален фибронектин - измерване на феталния фибронектин (ФФН) във влагалището, приложим при едноплодна и двуплодна бременност. Този тест се смята за мощен предиктор на преждевременното раждане преди 32 г.с. Методът представлява бърз тест чрез взимане на секрет от влагалището с тампон и получаване на резултат до 10 минути. За позитивен се смята тест, при който стойностите на феталния фибронектин са над 50 ng/ml. Фибронектините представляват група гликопротеини, които са матриксни адхезивни молекули и са необходими при взаимодействието на клетка с клетка. Те служат за прикрепване на хориона към ендометриума на матката.

Наличието на фетален фибронектин във влагалището на бременната жена до 22 г.с. и 1-3 седмици преди раждането е нормално. При една нормално протичаща бременност между 22 г.с. и 35 г.с. не би трябвало да се открива фетален фибронектин в цервико-вагиналната секреция. При теста се използва моноклонално антитяло FDC-6, което специфично разпознава III-CS участъка от феталната изоформа на фибронектина (88,89,90,91,92,93,94,95). Наличието на фетален фибронектин във влагалищното или цервикалното съдържимо след 24 г.с. е високоинформативен биологичен маркер за риск от преждевременно раждане в следващите 14 дни (95).

Позитивният тест за фетален фибронектин в 24 г.с. има 37% чувствителност, специфичност 91%, позитивна предиктивна стойност от 54% и негативна предиктивна стойност от 84% за раждане преди 35 г.с. (87). Ако тестът е позитивен преди 28 г.с. релативният риск от преждевременно раждане е 60%, ако позитивирането на теста е преди 30 г.с. процентът е около 40, в сравнение с жени с негативен резултат от теста (96,88).

Двата метода успешно се съчетават и така добиват по-добра предиктивна стойност (Табл.6). Двамата метода не могат да намалят честотата на

преждевременното раждане, но могат да редуцират употребата на кортикостероиди за профилактика на респираторен дистрес синдром на плода и могат да намалят болничния престой на пациентките (97).

Табл. 6 Риск от преждевременно раждане при изследване на фетален фибронектин и измерване дължината на маточната шийка (Goldenberg, Mercer)

Методи на изследване	Риск от преждевременно раждане %
fFN положителен резултат и CL скъсена (< 2.5 см)	64
fFN положителен резултат и CL нормална (> 3.5 см)	28
fFN негативен резултат и CL скъсена (< 2.5 см)	25
fFN негативен резултат и CL нормална (> 3.5 см)	7

За превенция на преждевременно раждане съществуват няколко препоръки:

- Постелен режим. Въпреки, че това е много разпространена препоръка, рандомизирани проучвания относно ефективността ѝ при двуплодна бременност, показват липса на въздействие върху честотата на преждевременното раждане. Постелният режим дори може да доведе до повишен риск от възникване на тромбоемболични усложнения.
- Антибиотична терапия. Доказана е ефективността на АБ терапия при преждевременно пукане на околоплодния мехур, но при интактни мембрани не се съпровожда с намаляване на честотата на преждевременното раждане.
- Токолитична терапия. “Идеалният” токолитик би трябвало да прекратява бързо и трайно маточните контракции, без да предизвиква нежелани странични ефекту у майката и плода. Има голям набор от токолитични препарати, като в зависимост от механизма на действие се различават няколко групи фармакологични средства: бета-2 миметици, магнезиеви препарати, калциеви антагонисти и антагонисти на оскитоциновите

рецептори. Рандомизирани проучвания с включено плацебо доказват, че токолитичната терапия не пролонгира бременността повече от 24-48 часа. (98,99,100). Но според други автори приложението на бета-2 миметици и магнезиеви препарати статистически достоверно способства за удължаването на бременността повече от 48 часа (101). Проведено е проучване относно действието на магнезиев сулфат и антагонист на окситоциновите рецептори върху едноплодни и двуплодни бременности. Чувствителността на миомералните мускулни влакна е изследвана след извършено цезарово сечение. Матката е била съхранявана в специална оградена банка. Авторите доказват, че магнезиевият сулфат в една и съща доза води до намаляване на спонтанна контрактилност на мускулните влакна на матката при двата вида бременност. След това прилагат окситоцин и доказват, че той значително редуцира токолитичния потенциал на магнезиевия сулфат, което би могло да обясни слабата му ефективност *in vivo*. При последващо приложение на антагонист на окситоциновите рецептори, токолитичния ефект се възвръща частично, както при едноплодна, така и при двуплодна бременност (102).

- Прогестерон. При едноплодна бременност назначаването на прогестерон позволява понижаване на вероятността от преждевременно раждане (103). Няма достатъчно данни за приложението му при ДБ.
- Профилактичен серкляж. Най-често серкляж се поставя при трансвагинално ултразвуково измерване на дължина на маточната шийка под 25 мм., при визуализиране на “funneling” на маточната шийка и/или при извършена конизация на маточната шийка, както и при анамнеза за състояния свързани с инсуфициенция на маточната шийка - предшестващо преципитирано раждане, преждевременно раждане, късни спонтанни аборти (12,104). Според повечето автори няма разлика в изхода на бременността и честотата на преждевременното раждане при двуплодна и при едноплодна бременност след поставяне на профилактичен серкляж (105,106). Не се променя честотата на преждевременното раждане при двуплодна бременност с поставен серкляж преди 24 г.с., поради установено скъсяване на маточната шийка под 25 мм. при трансвагинално ултразвуково изследване (107,108).

II.6.2. Усложнения от страна на плода и новороденото

II.6.2.1. Интраутеринна смърт на единия плод

Честотата на интраутеринната смърт на единия плод е около 0.5% до 6.8% (109,110,111) - Табл.7.

Табл. 7 Усложнения след интраутеринна смърт на единия близък при монохориална и бихориална двуплодна бременност (75)

Усложнение	Монохориална ДБ (%)	Бихориална ДБ (%)
Смърт на другия близък	15	3
Преждевременно раждане	68	54
Абнормна ултразвукова сонограма на мозъка на оцелелия близък	34	16
Изоставане в нервно-психическото развитие на оцелелия близък	26	2

Рискът от интраутеринна смърт на единия плод се повишава 3 до 4 пъти при монохориална двуплодна бременност в сравнение с бихориална ДБ. Когато настъпи смърт на единия плод при бихориална двуплодна бременност, шансовете за оцеляване на другия близък са много добри. След загиване на единия близък се наблюдава по-често преждевременно пукане на околоплодния мехур и по-често настъпва преждевременно раждане. При монохориална двуплодна бременност смъртта на единия от двата близка води до риск от 25% от смърт на останалия близък и също толкова висок риск от неговата заболяемост (12). Механизмът на увреждане на останалия жив близък се реализира при загуба на част от циркулиращия му обем кръв към мъртвия близък, което води до тежка хипотензия при оцелелия близък. Това може да доведе до хипоперфузия на мозъка и другите органи, което пък може да причини мозъчни увреждания или смърт на близка (75).

Диагностицирането на мъртвия близък се извършва най-често чрез ултразвуково изследване, при установяване на липсваща съкратителна активност

на сърцето, липса на активни движения на плода, а при продължителен престой на плода в матката се вижда подкожен оток. Многоплодието е един от рисковите фактори за интраутеринна смърт на плода (112). Причините за това състояние могат да бъдат установени само в 50% от случаите. Ранната диагноза и своевременното лечение на по-честите усложнения на двуплодната бременност като диабет и прееклампсия могат да понижат риска от интраутеринна смърт на плода. По-често това усложнение се среща при монохориати. Като причини могат да се посочат ФФТС, инцидент с пъпната връв, отлепване на плацентата, insertio velamentosa на пъпната връв.

II.6.2.2. Дискордантен фетален растеж и интраутеринна ретардация на плода (ИУРП)

Когато двата близнака имат нормално тегло за съответната гестационна възраст, имат коркондантен растеж. В първи и втори триместър темпът на развитие при двуплодна бременност не се различава от този при едноплодна бременност. След 30-32 г.с. се установява известно понижаване темпа на развитие при физиологично протичане на двуплодната бременност (113). При едноплодна бременност, тегло на плода под 5-ти перцентил имат около 5%, при двуплодна - 20%, а при триплодна - 30% (114). Изоставане в растежа на двата плода се наблюдава при 2% от бихориатите и при 8% от монохориатите.

При едноплодна бременност главни фактори, определящи развитието на плода, са генетичния потенциал за растежа и функционалните способности на плацентата. При ДБ тези фактори би трябвало да са еднакви за двата плода. Обаче Gonzalez-Quintero и съав. установяват, че дискордантен растеж се наблюдава 2 пъти по-често при монохориална ДБ, сравнено с бихориална ДБ (115). Вероятно разликите в размерите на плодовете при монохориати се обясняват с неравно разпределение на клетките на ембриобласта при формирането на близнаците или дисбаланс на циркулиращата кръв в плацентата с наличие на анастомози между съдовете на двата плода. 85-90% от бихориатите са дизиготни и при тях разликите в теглото могат да се обяснят с различни генетични потенциали на растеж и различни функционални способности на плацентата.

През 2016г. се прие за долна граница, под която се смята, че има нарушен растеж, да бъде 10-ти перцентил, а не 5-ти перцентил, както е било досега във всички водещи ръководства. Когато и двата близнака са с очаквано тегло <10-тил, се

определят като малки за гестационната възраст. Когато единият близък е с очаквано тегло <10-тия перцентил и дискордантност в очакваното тегло между двата плода >20%, се поставя диагноза селективна ИУРП (75).

Различаваме няколко типа селективна ИУРП при двуплодна бременност, базирайки се на ултразвуково изследване и извършване на доплерово изследване в пъпната връв на двата плода:

Тип I - нормален диастолен кръвоток

Тип II - константен обратен кръвоток

Тип III - непрекъсната промяна на профила на кръвотока (липсващ/обратен/позитивен)

При първият тип прогнозата за двата плода е добра. При вторият тип има висок морталитет и морбидитет за малкия близък и висок риск за ранно предтерминно раждане. При третият тип се наблюдава 15% смъртност при малкия близък и 20% мозъчни увреждания при големия близък (116).

II.7. Усложнения, специфични за двуплодна бременност

II.7.1. Фето-фетален трансфузионен синдром (ФФТС)

Този синдром се развива при монохориална биамниална двуплодна бременност. ФФТС се дължи на еднопосочния кръвоток най-често през артерио-венозна анастомоза. Деоксигенираната кръв от донорската плацентарна артерия се изпомпва в котиледона, който е общ за двата плода. Когато оксигенацията е завършена в хориалните въси, оксигенираната кръв напуска котиледона като плацентарна вена на близка реципиент. Освен ако не е компенсиран, този еднопосочен кръвоток води до дисбаланс в кръвните обеми на плодовете. ФФТС е синдром, при който кръвта се трансфузира от близка донор в близка реципиент, като донора става анемичен и растежа му се нарушава. Реципиентът става полицитемичен и може да развие хидропс. Донорът е блед, а реципиентът - плеторичен. При реципиента, по време на неонаталния период, може да настъпят усложнения и обременената циркулация да увреди сърцето, ако хиперволемията и хипервискозитетът не бъдат лекувани адекватно. През този период, в реципиента полицитемията може да доведе до хипербилирубинемия и керниктер. ФФТС се развива при 10-20% от монохориални биамниални двуплодни бременности. Ако не се извърши вътрематочна корекция на това състояние 80-

100% от случаите завършват със смърт на единия или на двата плода, особено при ранно развитие на синдрома преди 20 г.с.

Синдромът обикновено се изявява през втория триместър, когато в донора се появява олигоурия вследствие на намалената ренална перфузия. Реципиентът развива хидрамнион, поради повишена продукция на урина. Този дисбаланс на амниалната течност се асоциира с нарушен растеж, контрактури и пулмонална хипоплазия в единия плод, преждевременно пукане на околоплодния мехур и сърдечна недостатъчност в другия плод. Настъпват и увреждания на мозъка в двата плода. Тежки усложнения, свързани с плацентарните съдови анастомози при ДБ, са церебрална парализа, микроцефалия и поликистична енцефаломалация. Неврологичните усложнения са най-често резултат на исхемична некроза, която води до кухинни мозъчни лезии. При донора, исхемията е поради наличната хипотензия, анемия или и двете. При реципиента, исхемията се развива от нестабилното кръвно налягане и епизоди на тежка хипертензия (117). Ако един от плодовете загине, церебралната патология в другия плод е в следствие на остра хиповолемия. Друг механизъм е чрез образуване на емболи от тромبوпластични материали, от загиналия плод. При загинал един плод настъпва остра трансфузия от единия към другия чрез анастомозите помежду им, от съдовете с по-голямо налягане на живия плод към нискорезистентните съдове на мъртвия плод. Това води бързо до хиповолемия и исхемични антенатални мозъчни увреждания в оцелелия плод.

Много промени са претърпяли критериите и класификациите за поставяне на диагнозата ФФТС. Класически критерии са дискордантно тегло и разлика в хемоглобина при монохориати. Harkness and Crombleholme през 2005г. предлагат следните ехографски критерии за поставяне на тази диагноза: монохориати, еднакъв пол, хидрамнион, дефиниран чрез измерване на вертикален джоб амниална течност > 8 см. в единия плод, олигохидрамнион, дефиниран чрез измерване на вертикален джоб < 2 см. в другия плод, несъответствие в размера на пъпната връв, сърдечна дисфункция у реципиента с хидрамниона, абнормален Доплер в пъпната връв или ductus venosus и сигнификантна дискордантност в растежа (118). Най-често използваната класификация е на R. Quintero от 1999г., основана на ултразвуковата находка при плода – донор и плода – реципиент (119).

I стадий – полихидрамнион при реципиента и олигохидрамнион при донора, максимален вертикален джоб при реципиента >8 см., максимален вертикален джоб при донора <2 см., визуализира се пикочен мехур на донора

II стадий - невъзможност за визуализиране на пикочен мехур на донора

III стадий - патологичен характер на кръвотока в пъпната артерия: липсващ или обратен диастолен кръвоток, негативна а-вълна в ductus venosus, пулсативен кръвоток в пъпната вена при един от двата плода

IV стадий – наличие на асцит или хидропс при единия или при двата плода

V стадий – втрематочна смърт на един или на двата плода

Прогнозата при двуплодна бременност, усложнена с ФФТС е несигурна. Най-тежката форма, когато единият плод е с изразен хидрамнион, а другият е т.нар. “stuck twin” или притиснат без околоплодни води, най-често се появява между 18 и 26 г.с. Процентът на оцеляване при такива случаи, диагностицирани преди 28 г.с., е от 7 до 75% (120).

За да се намали перинаталната смъртност, се прилагат редица методи за пренатална корекция на ФФТС, като селективен фетоцид, коагулация на пъпната връв на един от плодовете, прием на Дигоксин и Индометацин, серийни амниоредукции, микросептостомия, селективна и неселективна лазерна коагулация на анастомозите на плацентата.

В продължение на много години са се използвали серийните амниоредукции, за да се намали обема на матката и да се предпази от преждевременно раждане. Тези процедури подобряват маточно-плацентарния кръвоток. Преживяемостта на единия или двата плода е по-добра отколкото, ако не се предприемат никакви мерки. Обаче при ранна манифестация на ФФТС и патологичен характер на кръвотока в артериите на пъпната връв, преживяемостта на двата плода дори при агресивни амниоредукции не надвишава 30% (121).

Друг метод е септостомията, при която чрез изравняване обема на околоплодните води в двата плода, се коригира олигохидрамниона при плода-донор и се предотвратява развитието на хипоплазия на белия дроб. При направата на по-голяма дупка в преградата може да се достигне до ятрогенно предизвикана моноамниална бременност и с това да се стигне до типичните за нея усложнения - като оплитане на пъпните върви и смърт и на двата плода. Затова се препоръчва извършването на микросептостомия под фетоскопски контрол. В неголямо мултицентрично проучване върху 12 пациентки с ФФТС се доказало, че

преживяемостта на двата плода е около 81% (122). Този метод не е доказано ефективен, поради неголемия брой на пациентите в това проучване и също така липсата на данни относно неврологичните усложнения при оживелите плодове. Единственият патогенетичен метод за коригиране на ФФТС е лазерната коагулация на плацентарните анастомози. Първият опит за лазерна коагулация е направен през 1990г. (123). В началото се е прилагала неселективна лазерна коагулация на всички съдове, преминаващи през амниалната преграда. В днешни дни този метод е остро критикуван, защото се прекъсва кръвотока в съдове, които не участват във формирането на синдрома, в резултат на което може да настъпи смърт на плода-донор в следствие от остро настъпила плацентарна недостатъчност (124). Поради тези причини сега се използва селективна лазерна коагулация само на съдовете, които участват във формирането на артерио-венозните анастомози. За осъществяването на тази операция се използва фетоскоп. Операцията продължава 30-60 мин. и се извършва под локална или регионална анестезия. Процедурата се завършва с амниодренаж докато обемът на амниалната течност в реципиента стане по-малък от нормата. Най-честото постоперативно усложнение е пукане на околоплодния мехур и се среща в 10% от всички третирани бременности (125). Проведено е рандомизирано проучване с цел сравняване изхода на бременност с ФФТС след селективна лазерна коагулация или след серийни амниоредукции. Резултатите показват, че приживяемостта поне на единия от двата плода след селективна лазерна коагулация е 76%, а след проведени серийни амниоредукции - 56%. При лазерна терапия е установена по-ниска честота на перивентрикуларна левкомалация. Липса на неврологични нарушения до 6 месечна възраст е отчетена при 52% новородени след лазерна терапия, а след амниоредукция - при 31% (126). Селективният фетоцид на единия плод, чрез коагулация или лигиране на пъпната връв е също метод на избор. Смята се, че коагулацията или лигирането на пъпната връв на единия плод съхранява максимален обем плацента за другия плод и така се намалява неговата перинатална заболяемост и смъртност. Този подход е подходящ при наличие на декомпенсирана сърдечна недостатъчност, асцит или генерализиран оток на плода-реципиент.

II.7.2. Акардия синдром или TRAP (twin reversed arterial perfusion)

Синдромът акардия представлява синдром на обратна артериална перфузия. Среща се само при монохориални ДБ. Това усложнение се извява при 1% от монохориалните ДБ. При него плодът с акардия/аненцефалия (плода-реципиент) е нежизнеспособен, като единственият негов източник на кръвоснабдяване е кръвоносната система на другия плод - донора. Терминът “обратна артериална перфузия” се използва да се охарактеризира кръвотока в плода-реципиент: оксигенираната кръв достига до него не чрез пъпната вена, както е нормално, а чрез пъпната артерия, деоксигенираната кръв достига плацентата чрез пъпната вена (127). С увеличаване срока на бременността и растежа на плода-реципиент се повишават нуждите му от оксигенирана кръв, което води до значително увеличение на натоварването на сърцето на плода-донор и развитието на сърдечна недостатъчност. Ако не се извърши вътрематочна корекция, това състояние води до смърт на плода-донор в 50-75% от случаите, особено ако предполагаемото тегло на плода-реципиент е повече от 50% от предполагаемото тегло на плода-донор.

В плода с акардия синдром се наблюдават различни нарушения на развитието на сърдечно-съдовата система: липса на коремна аорта, патологично разположение на интраабдоминалния отдел на пъпната вена, единствена пъпна артерия. Кръвоснабдяването на плода с акардия синдром става благодарение на анастомози между пъпните артерии на плода-донор и плода-реципиент. Кръвта от плацентата първо попада в плода-донор, след това го напуска чрез пъпните артерии и чак след това попада в плода с акардия синдром. Това обяснява защо хипогастралните и илиачните артерии получават кръв с най-високо съдържание на кислород и хранителни вещества и така долния отдел на туловището и долните крайници получават преимуществено кръвоснабдяване. Тъканите и органите, отстранени от мястото на влизане на пъпната връв, получават кръв, бедна на кислород и хранителни вещества и затова главата и гръдната клетка на плода с акардия синдром не се развиват въобще или се развиват частично, а горните крайници са рудиментарни или липсват. Плодът с акардия синдром има единствена пъпна артерия, липса на сърце или сърце, представено от тръбовидна структура. Най-добре формирани са долните крайници, въпреки че може да се наблюдава еквиноварусна деформация или липса на няколко пръста. Структурите на гръдната клетка, ребрата и гръдните прешлени могат да бъдат

нормално развити, рудиментарни, диспластични или да липсват. Типични признаци на плод с акардия синдром се явяват изразен оток и шийна хигрома, която може да достига значителни размери. Глава и горни карайници по правило не се развиват.

Плодът-донор няма специфичните за синдрома дефекти в развитието, но във връзка с голямото натоварване на сърцето може да се наблюдават явления като сърдечна недостатъчност: кардиомегалия, асцит, хидроторакс, хидроперикард, подкожен оток или хидрамнион. В значителен процент от случаите плодът с акардия синдром има аномален набор хромозоми.

Прогнозата при такива бременности не е добра - повишен риск от преждевременно раждане във връзка с хидрамниона, смърт на плода-донор.

II.7.3. “Сраснали близнаци”

“Сраснали близнаци” се явява крайно рядко усложнение на монозиготната бременност, при което има непълно разделяне на ембрионите при делене на бластоциста на 13-15-ти ден след оплождането. Тъй като деленето на бластоциста става след като са се образували хориона и амниона, всички сраснали близнаци са монохориални моноамниални. Знае се, че монохориалните моноамниални ДБ са 1% от всички монозиготни ДБ, а неразделените близнаци се срещат още по-рядко с честота 1 на 50000-100000 новородени (128). Женският пол при “сраснали близнаци” се среща 3 пъти по-често от мъжкия. Именуват се в зависимост от това коя част от тялото, главата или крайниците е останала неразделена и се прибавя “pagus”, което идва от гръцки и означава “прикрепен, прикован”. Класифицират се като вентрално сраснали близнаци, които съставляват 87% от всички сраснали близнаци, латерални и дорзални. Вентралните биват cephalopagus - 11%, thoracopagus - 19%, omphalopagus - 18% и ischiopagus - 11%. Латералните представляват срастване на латералните отдели на тялото с общи органи в коремната кухина и таза. Тук попада parapagus – 28%. Плодовете са свързани в областта на таза с обща симфиза и два сакрума. Дорзалните се наблюдават в 13% от случаите. Това са cranio-pagus – 5%, rachipagus – 2% и pigopagus – 6%.

Първата публикация относно пренатална диагностика на “сраснали близнаци” е от 1977г. (129). Тази диагноза може да се постави чрез ултразвуково изследване в първи триместър и да се заподозре в по-ранен срок при визуализиране на раздвоен ембрион (Табл.8).

Табл. 8 Ултразвукови признаци при “сраснали близнаци” (130)

Визуализация на раздвоен ембрион в ранен срок на бременността
Липса на амниална преграда между плодовете
Невъзможност да се визуализират две туловища едно от друго
Пъпната връв има повече от 3 съда
Гръбначният стълб е разгънат или преразгънат
Необичайно близко разположени крайници, глава или тялото
Взаимното разположение на плодовете не се променя по време на прегледа

В 50% от случаите се установяват съчетани аномалии на органите, които не са общи за плодовете (131). Най-често се срещат аномалии на сърцето (20-30%), дефекти на затварянето на невралната тръба, лицеви цепки, диафрагмална херния, атрезия на ануса. Раждането на доносена такава бременност се препоръчва да бъде чрез цезарово сечение.

II.8. Родоразрешение при двуплодна бременност

При двуплодна бременност, усложнения на раждането се срещат по-често отколкото при едноплодна - като преждевременно раждане, нарушения на контрактилната способност на матката, пролапс на пъпна връв, абрупцио на плацентата, послеродови кръвотечения. Във връзка с това, за водене на раждане при двуплодна бременност и бременност с повече от два плода са необходими определени условия. Раждането следва да се осъществи във високоспециализирано болнично акушеро-гинекологично заведение с възможност за интензивни неонатологични грижи. При ръководене на вагинално раждане е необходимо непрекъснато кардиотокографско мониториране на двата плода и през двата периода на раждането. Препоръчително е постоянно индиректно и при възможност директно кардиотокографско проследяване. Необходимо е да се постави периферен венозен път за необходимите вливания, а при нужда - да се извърши кръвопреливане. Да се осигури възможност за доставка на кръв и кръвни продукти при поискване и осигуряване на възможност за кръвопреливане. Раждането да се води от опитен във водене на раждане при двуплодна бременност акушер-гинеколог, желателно е дори раждането да става

в присъствието на двама опитни акушер-гинеколога. Неонатологичният екип също трябва да се състои от двама опитни неонатолози с възможност за провеждане на реанимация на новородените, особено необходимо при недоносените плодове. Раждането трябва да се провежда в родилно помещение в близост до операционна зала, с готовност за пристъпване към незабавно оперативно родоразрешение, чрез цезарово сечение. Желателно е да има преносим ултразвуков апарат в родилната зала, за да може да се визуализира предлежанието на втория плод след раждането на първия.

Факторите, които оказват влияние при определяне и планиране начина на родоразрешение са срокът на бременността, състоянието на плодовете, взаимното им разположение и големината им. Важно е да се определи хориалността и амниалността. Наличието на съпътстващи заболявания на бременната или усложнения, произтичащи от многоплодната бременност, оказват значение при изграждане и вземане на окончателното решение за поведението. Значение има опитът и възможностите на акушерския екип, извършващ раждането и неонатологичният екип, поемащ грижата за новородените (132).

Най-често при двуплодна бременност плодовете са разположени в главично/главично предлежане, по-рядко в главично/седалищно и най-рядко в седалищно/седалищно (133,134). Важно е да се отбележи, че до започване на раждането всяко разположение на плодовете освен главично/главично може да се промени.

II.8.1. Раждане през естествените родови пътища

Подходящи за раждане през естествените родови пътища са тези близнаци, които са в главично предлежание или първият е в главично, а вторият - в седалищно предлежание. Плодовете трябва да са с еднакво тегло или първият да е по-голям от втория близнак. Важно условие е да са биамниоти (135).

II.8.1.1. Първи период на раждането

Първият период на раждането следва да се води под непрекъснат кардиотокографски контрол. Родилната дейност обикновено е по-вяла, поради прерастягане на маточната мускулатура. След пукане на околоплодния мехур и последващото намаляване на вътрематочния обем родилната дейност се

оптимизира. Според критерии на Американската асоциация на акушер-гинеколозите няма противопоказания за приложение на окситоцин при необходимост (136,137). Окситоциновата инфузия трябва да бъде под постоянен мониторен контрол и контрол на персонала относно скоростта на инфузия, поради съществуващия риск от хипертонус на матката.

II.8.1.2. Втори период на раждането

II.8.1.2.1. Раждане на първи близък

Води се по общите правила за раждане на плод в главично предлежание, съобразно гестационната му възраст. Ако маточните контракции не са адекватни, може да се използва инфузия с Окситоцин и може да се извършва инструментална руптура на околоплодния мехур, когато има необходимите условия. След раждането на първия близък, пъпната му връв се клампира и прерязва по-близо до новороденото с цел да се предпази втория близък от травма от инструмента и да се осигури по-безопасно въвеждане на туширащата ръка.

II.8.1.2.2. Раждане на втори близък

Веднага след раждането на първия плод се определя положението, предлежанието, състоянието на околоплодния мехур, ангажираност на предлежащата част, чрез вагинално туширане. Желателно е поддържане на надлъжното положение на плода през коремната стена на майката от опитен асистент. Препоръчителна е употребата на ултразвуково изследване за определяне предлежанието на последващия близък. Когато предлежащата част прилегне се оказва дозиран натиск върху фундуса на матката и едновременно с това се извършва амниотомия. Веднага след амниотомията жената се тушира с цел да се установи дали има изпадане на пъпната връв. Раждането става като постоянно се мониторира сърдечната честота на плода. След кратка пауза, родилната дейност се възстановява и раждането продължава по нормален механизъм, освен ако няма нарушение в ДСТ на плода или кървене от родовите пътища. При наличие на кървене, най-вероятно е настъпило преждевременно отлепване на плацентата и затова раждането трябва да завърши бързо - или да се стимулира родовата дейност с Окситоцин или да се наложи изходящ форцепс. Когато околоплодният мехур на втория плод е пукнат раждането трябва да завърши бързо. Ако вторият плод е в седалищно предлежание, раждането става

чрез методите за мануална помощ или екстракция. Ако плодът е в напречно или косо разположение, при случаи на непосредствено изтекли води и неотложна спешност е възможно да се извърши *versio classica* с екстракция на плода. Тази манипулация се извършва само от много опитен акушер-гинеколог при максимална релаксация на мускулатурата, осигурена от анестезиолог. По-често обаче в наши дни раждането в такава ситуация става, чрез цезарово сечение.

II.8.1.2.3. Интервал между раждането на първия и втория близък

В класическото акушерство е прието, че втория близък трябва да бъде роден след не повече от 15 минути след първия. В литературата съществуват твърде противоречиви становища. Rauburn и сътр. не установяват разлика в Апгар скората на втория близък при раждането му при повече от 15 мин. след първия близък. В същото време авторите установяват увеличена честота на ЦС при протрахиране на раждането на втори близък над 15 мин. (138). Други автори намират, че стойностите на кръвните газове в пъпната връв не се повлияват от интервала между раждането на близнаците и от начина на родоразрешение (139). Изследвайки данните от ражданията на 7533 втори близнаци от шведския медицински регистър, Rydhstrom и Ingemarsson установяват, че интервалът между ражданията на близнаците не оказва влияние върху перинаталната смъртност на втория близък (140). Същевременно при проучване раждането на 118 близнаци над 34 г.с., Leung и сътр. установяват връзка между по-ниските стойности на артериалното рН и увеличаване на интервала между раждането на близнаците (141). Въз основа на тези проучвания през 2008 год., в авторитетното издание *Operative Obstetrics*, Ravishankar и сътр. приемат, че при съвременните мониторни и ултразвукови възможности за проследяване състоянието на плода, интервалът между раждането на близнаците има малко значение за състоянието на втория близък (142).

Много рядко усложнение по време на нормалното раждане при близнаци е колизията (заклещване) на близнаците. Това е тежко усложнение, описвано предимно при монохориално моноамниалните близнаци, но може да настъпи и при бихориалните. По-често се среща при преждевременно раждане и недоносени плодове. При тези случаи, първият близък е в седалищно предлежание и при спускането на главата на втория близък се получава заклещване на двете глави на нивото на входа на малкия таз. По-рядко това е възможно и при раждане на два

плода в седалищно предлежание. Поведението следва да се провежда по класическите правила (15,56):

- Извършва се подготовка на раждащата и оператора за акушерска операция
- Първият близък се поддържа, без да се тегли по хода на родовия канал
- Извършва се опит за избутване главата на втория близък над главата на първия т. е. над *linea terminalis* и съответно над входа на таза
- При неуспех - плодораздробяващи техники

II.8.1.3. Трети период на раждането

Плацентарният период при двуплодна бременност се характеризира с удължено време, повишена кръвозагуба и по-висока честота на задържаните плацентарни части. Плацентарният период се води под утеротонична/кинетична профилактика. Метергин или Окситоцин се прилагат венозно след раждането на втория плод. Извършва се обстоен оглед на плацентата или плацентите и ципите. Необходимо е да има готовност за извършване на мануална екстракция на плацентата, на мануална и/или инструментална ревизия на маточната кухина, и маточно-влажалищна тампонада. Трябва да има готовност за борба с хипотоничната кръвозагуба. Профилактично е уместно приложението на утеротоници и/или утерокинетизици в поддържаща интравенозна инфузия (143,56).

II.8.1.4. Аналгезия и анестезия по време на вагинално раждане

Изборът на метод за обезболяване при двуплодна бременност е свързан с известни затруднения, защото при такива бременности е известно, че по-често се срещат недоносеността, хипертония гравидарум, необходимост от вътрематочни манипулации, атонично и хипотонично кръвотечение след раждането. Аналгезията по време на вагинално раждане се извършва по общите правила за мускулна, венозна спазмолиза и обезболяване. Използват се стандартните препарати в съответните дози, съобразно състоянието на раждащата. Препоръчва се приложението на епидурална анестезия, която освен обезболяващия ефект, постига мускулна релаксация, необходима при извършването на вътрематочни интервенции и освен това може да се използва при необходимост от извършване на спешно цезарово сечение (144).

При необходимост от екстракция на втория близък с форцепс се използва действието на епидуралната аналгезия, ако раждането до този момент се е водило под нея или се прилага стандартна краткотрайна венозна анестезия.

В случаи на необходимост от екстракция на втори плод в седалищно предлежание или в редките случаи на верзия с екстракция отново се използва действието на направената до този момент епидурална аналгезия или краткотрайна венозна анестезия.

През плацентарния период за извършване на оперативни намеси като екстракция на плацента, ревизия на маточната кухина или маточна тампонада се прилага кратка венозна анестезия (143).

II.8.2. Раждане чрез цезарово сечение

Необходимостта от извършване на родоразрешение чрез цезарово сечение може да настъпи при състояние на наложителност и спешност по всяко време на развитието на бременността след 22 г.с. (по съвременните критерии и медицински стандарти у нас) или като начин за елективно родоразрешение след 35 г.с. (143). Съществува тенденция двуплодните бременности да се родоразрешават, чрез цезарово сечение. Процентът на цезаровото сечение значително се е повишил през последните години. По данни на National Center for Health Statistics в САЩ през 1995г. честотата на цезаровото сечение, като начин на раждане при двуплодна бременност е 53%. В последващите години се наблюдава плавно покачване, като през 2008г. процентът е бил 75% (145). Във Франция честотата на цезаровото сечение през 2008 г. е била 53.5% (146). В СБАЛАГ “Майчин дом” гр. София цезаровото сечение като метод на родоразрешение на двуплодна бременност през последните години е над 70%.

II.8.2.1. Индикации

Индикациите за цезарово сечение се разделят на две основни групи:

1. Индикации, специфични за двуплодната бременност
 - всички случаи, когато близнаците не са в главично/главично или главично/седалищно предлежание (147,148).
 - когато първият близък е по-малък от втория
 - моноамниоти (148,137)
 - “сраснали близнаци” (137)

2. Индикации от страна на майката и от страна на плодовете – всички отнасящи се за извършване на цезарово сечение при едноплодна бременност.

II.8.2.2. Вид на маточния разрез

Истмикотрансверзалният разрез е най-често използваният метод. В повечето случаи той предоставя достатъчно пространство за екстракция на плодовете, няма голяма кръвозагуба и се осъществява бързо и добро възстановяване на матката. При липса на достатъчно пространство и затруднена екстракция на плодовете, може да се наложи направата на “Т” или “J” разрез.

Истмиколонгитудиналният разрез се използва в случаите, в които има недобре сформирани долен утеринен и е очаквано затруднение при екстракция на плодовете.

Такива случаи са:

- несформиран долен утеринен сегмент - при недоносена бременност
- тегло на плодовете под 1500 гр.
- неправилни положения на плодовете – напречно или косо
- при цезарово сечение на втори близък – най-често поради персистиращо напречно положение

Предимствата на истмиколонгитудиналният разрез са свързани с улеснен достъп до плодовете при недобре сформирани долен утеринен сегмент, улесняване екстракцията и намаляване на травматичните увреди на плодовете, възможност за доразширяване на разреза, намалява честотата от тежките кантови разкъсвания на матката и общата оперативна кръвозагуба (15,149)

II.8.2.3. Аналгезия и анестезия при цезарово сечение

Днес се смята, че най-удачни, достатъчни и ниско рискови аналгезии за извършване на цезарово сечение са техниките на проводната регионална аналгезия. Епидуралната и спинална техники вече са утвърдени като практическо приложение, с доказана ефективност и липса на странични ефекти. Като непосредствена подготовка е необходимо балансирано увеличение на кръвния обем, чрез венозни вливания. След извършването на аналгезията операционната маса се накланя на 10-15 градуса наляво, защото при двуплодната бременност проявите на supine syndrome са по-чести и по-силно изразени, а по време на

провеждането ѝ е необходимо да се поддържа съответното необходимо ниво на аналгетична блокада.

Общата ендотрахеална анестезия следва да се извършва и провежда по съответните реанимационни и анестезиологични индикации. Такива са случаите с тежки соматични заболявания на бременната – сърдечно-съдови, белодробни, шокови състояния. Също така заболявания и състояния, произтичащи от бременността като тежка прееклампсия, екламптичен гърч, абрупцио на плацентата, плацента превия (143).

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

III.1. ЦЕЛ

Целта на дисертационния труд е да се установят усложненията свързани с двуплодната бременност, средния гестационен срок и начина на родоразрешение, да се оцени състоянието на новородените.

III.2. ЗАДАЧИ

1. Да се определи честотата на двуплодната бременност
2. Да се установят свързаните с бременността и специфичните за двуплодна бременност усложнения
3. Да се установи прогностичната стойност на теста за фетален фибронектин, в съчетание с измерване на дължината на маточната шийка при двуплодна бременност
4. Да се сравни протичането на бременността, родоразрешението и състоянието на новородените при спонтанно възникнали и след асистиран репродуктивни технологии двуплодни бременности
5. Да се установи средният гестационен срок на родоразрешение при двуплодна бременност, в зависимост от хориалността и амниалността
6. Да се определи начина на родоразрешение при двуплодна бременност
7. Да се определи влиянието на двуплодната бременност и начина на раждане върху състоянието новородените

IV. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ, МЕТОДОЛОГИЯ И СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ

IV.1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ

Проучването е проспективно и ретроспективно. Проведено е в Родилна зала на СБАЛАГ “Майчин дом“, гр. София и обхваща периода от януари 2010г. до март 2014г. Обхваща 662 пациентки с двуплодна бременност. При 562 от тях е извършван анализ на бременността и раждането, а при останалите 100 пациентки е извършван тест за фетален фибронектин (тест за ФФН).

Критерии за включване на пациентките в проучването са:

- двуплодна бременност
- гестационна възраст над 26 г.с.
- тегло на новороденото над 600 гр.

Критерии за включване в проучването при провеждане на теста за фетален фибронектин са:

- гестационна възраст от 26 г.с. до 34 г.с.
- запазен околоплоден мехур (ЗОМ)
- разширение на маточната шийка (МШ) по-малко от 3 см.

Изключващи критерии при извършване на тест за фетален фибронектин са:

- умерено и обилно вагинално кървене
- разширение повече от 3 см.
- спонтанно пукнат околоплоден мехур (СПОМ)
- наличие на ниско разположена плацента
- абрупцио на плацентата
- осъществен полов контакт преди по-малко от 24 часа
- поставен серкляж
- употреба на лубриканти, сапуни или кремове

1. За определяне на възрастовата характеристика на изследваните жени оформихме две групи:

- I гр. пациентки с двуплодна бременност – 562 жени

- II гр. пациентки с едноплодна бременност – 594 жени

Тези две групи подразделихме на 6 подгрупи в зависимост от възрастта на пациентките през 5 годишен интервал: <20 год., 20-24 год., 25-29 год., 30-34 год., 35-39 год. и > 40 год.

2. За определяне на честотата на двуплодната бременност разгледахме 73758 раждания, от които 1831 жени с двуплодна бременност. Обхванатият период е 22 годишен от 1994г. до 2015г.

3. За определяне на влияние на паритета на бременната върху честотата на двуплодната бременност, разделихме бременните на 4 групи в зависимост от поредността на раждането и броят жени от всяка група разделихме на общия брой раждания за изследвания период – 18792 раждания.

4. За определяне влиянието на асистираните репродуктивни технологии върху различни фактори, обединихме всички жени с използван метод на асистирана репродукция в една група от 254 пациентки – на асистираните репродуктивни технологии и оформихме две групи за сравнение:

- Група на спонтанно възникнали двуплодни бременности – 308 жени
- Група на двуплодни бременности след асистираните репродуктивни технологии – 254 жени

5. За определяне честотата на гестационния диабет като неспецифично усложнение при двуплодна бременност разгледахме и 594 едноплодни бременности за периода 01.01.2014г. – 20.02.2014г. Подразделянето по групи е следното:

- Изследвана група – 562 бременни жени с двуплодна бременност
- Контролна група – 594 бременни жени с едноплодна бременност

За да се постави диагноза гестационен диабет се извършва орален глюкозотолерантен тест между 24-28 г.с. С най-добра диагностична стойност са критериите според Международната асоциация по изучаване на диабет и бременност (IADPSG). Трябва да има промяна в един или повече от критериите. Кръвната захар на жената на гладно - до 5.1 mmol/l, на 60-та минута - до 10.0 mmol/l и на 120-та минута - до 8.5 mmol/l. Според протокола на СЗО нормата на кръвната захар на гладно е до 5.1 mmol/l, на 60-та минута не се изследва, а на 120 мин. до 7.8 mmol/l.

6. За определяне честотата на прееклампсия като свързано с бременността усложнение при двуплодна бременност се изследваха 594 едноплодни бременности за периода 01.01.2014г. – 20.02.2014г. Подразделянето по групи е следното:

- Изследвана група – 562 бременни жени с двуплодна бременност
- Контролна група – 594 бременни жени с едноплодна бременност

7. За оценка на честотата на анемията, като усложнение на двуплодна бременност, се използваша данни за 594 едноплодни бременности.

- Изследвана група – 562 пациентки с двуплодна бременност
- Контролна група – 594 пациентки с едноплодна бременност

За долна граница на нормата на хемоглобина приехме 110 g/l, както се препоръчва от СЗО. Пациентките от нашето проучване с Hbg <110 g/l разделихме на 3 групи в зависимост от нивата на хемоглобина, тъй като на всяка жена при постъпване в болницата се изследва пълна кръвна картина. Групите са в зависимост от степента на анемия:

- I ст. лека: 90-109 g/l
- II ст. умерена: 70-89 g/l
- III ст. тежка: < 70 g/l

8. За оценка честотата на абрупцио на плацентата изследваните пациентки разделихме на две групи:

- I група - двуплодна бременност - 562 жени
- II група - едноплодна бременност - 594 жени

Втората група подразделихме на 2 подгрупи:

- жени, родили чрез цезарово сечение - 472 пациентки
- жени, родили по нормален механизъм - 121 пациентки

9. За определяне влиянието на левкоцитите към преждевременно пукнат околоплоден мехур, за горна граница на левкоцитите възприехме стойността, приета за норма от Европейските страни $15 \times 10^9/l$.

10. За дефиниция на преждевременно раждане възприехме раждане преди навършена 37 г.с.

11. За да изследваме средните стойности на левкоцитите при жени на термин и жени, родили преждевременно разделихме пациентките с двуплодна бременност на две групи:

- предтерминна група - 386 жени
- терминна група - 176 жени

12. За определяне случаите с дискордантен фетален растеж извършихме сравнение при бихориална и при монохориална двуплодна бременност, като оформихме две групи:

- Бихориална двуплодна бременност – 494 жени
- Монохориална двуплодна бременност – 68 жени

Формулата за изчисляване на растежа при ултразвуково изследване, която сме използвали в нашето проучване, е следната:

$$\frac{\text{Тегло на тежкия близък} - \text{тегло на лекия близък}}{\text{Тегло на тежкия близък}} \times 100$$

13. За оценка на риска от предтерминно раждане чрез тест за фетален фибронектин, изследваните 100 пациентки с двуплодна бременност се сравняват с 206 пациентки с проведен такъв тест при спазване на същите критерии за включване и изключване от изследването, но с едноплодна бременност. Подразделянето е както следва:

- Изследвана група – 100 пациентки с двуплодна бременност
- Контролна група – 206 пациентки с едноплодна бременност

Тестът е извършван чрез взимане на влагалищен секрет от заден влагалищен свод. Резултатът от теста става ясен след максимум 10 минути.

Двете основни групи пациентки са подразделени на по 2 подгрупи: симптомна и асимптомна подгрупа.

- I подгрупа – симптомна: пациентки с наличие на някои от признаците на преждевременно раждане
 - наличие на маточни контракции на 5-10 минути, траещи по 25-30 секунди, със субективно усещане за болки в кръста и коремната област
 - промени в цервикалния статус: скъсяване на маточната шийка над 40%
 - разширение на маточната шийка: между 1,5-3 см.

- II подгрупа – асимптомна: пациентки без признаци на преждевременно раждане

Асимптомната група при едноплодна бременност се състои от 102 пациентки, а симптомната от 104 пациентки. Асимптомната група при двуплодна бременност се състои от 60 пациентки, а симптомната от 40 пациентки.

Не са прилагани токолитични средства преди теста.

14. За определяне прогностичната стойност на дължината на маточната шийка пациентките са разделени в две групи в зависимост от наличие или липса един или няколко симптома за преждевременно раждане:

- Асимптомна група – 38 пациентки с двуплодна бременност
- Симптомна група – 62 пациентки с двуплодна бременност

За граница между нормална маточна шийка и скъсена маточна шийка приехме 25 мм.

15. За установяване на гестационната възраст на родоразрешение включените 562 жени са разделени в три работни групи:

- Група на бихориални биамниални двуплодни бременности – 494 жени
- Група на монохориални биамниални двуплодни бременности – 61 жени
- Група на монохориални моноамниални двуплодни бременности – 7 жени

16. За определяне начина на родоразрешение и усложнения, свързани с раждането, оформихме следните групи:

- I гр. – 562 пациентки с двуплодна бременност
- II гр. – 646 пациентки с едноплодна бременност

17. За определяне на антропометричните данни на новородените са изследвани 1124 новородени. За определяне състоянието на новородените при раждането са изследвани 1112 новородени, тъй като 12 от плодовете на проучваните жени са загинали вътреутробно. Състоянието на новороденото е отчитано въз основа на клинична оценка, извършена от дежурен неонатолог - Аргаг скор на 1-ва и 5-та минута. Обективна оценка чрез рН от пъпна артерия е извършена при общо 1112 новородени.

IV.2. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

За определяне честотата на ДБ, установяване усложненията на бременността, установяване прогностичната стойност на теста за фетален фибронектин, анализиране гестационния срок и начина на родоразрешение и проследяване състоянието на плода са използвани четири групи методи:

1. Клинични методи
2. Апаратни методи
3. Параклинични методи
4. Епидемиологични методи

IV.2.1. Клинични методи

IV.2.1.1. Акушерски статус и акушерско изследване

При приемането на всяка пациентка в болницата бе извършван акушерски преглед. Чрез определяне на акушерския статус се установява положението на маточната шийка, консистенцията на маточната шийка, разширението на цервикалния канал, скъсяването на маточната шийка, точното разположение на предлежащата част на плода спрямо *linea interspinalis* и състоянието на околоплодния мехур. Данните се обработват чрез използване на Pelvic score (PS). Пациентките са разделяни според $PS < 5$ или $PS > 5$. Изследвана е връзката между $PS > 5$ и раждане по нормален механизъм (Табл.9).

Табл. 9 Pelvic score

Маточна шийка	Скор			
	0	1	2	3
Позиция	сакрализирана	полуцентрирана	центрирана	-
Консистенция	твърда	размекчена	мека	-
Скъсяване	0-30%	40-50%	60-70%	>80%
Разширение	няма	1-2 см.	3-4 см.	> 5 см.
Разположение спрямо <i>Linea interspinalis</i>	-3	-2	-1	+1, +2

IV.2.1.2. Определяне Apgar score на новороденото

Оценката за състоянието на новороденото след раждането се извършва чрез определяне на Apgar score. Това е бърз ориентировъчен метод, който дава информация за състоянието на новороденото и нуждата от реанимация. Изследват се пет признака: дишане, сърдечна дейност, цвят на кожата, мускулен тонус и реактивност. Всеки признак се оценява с 0, 1 или 2 точки, сумират се и резултатът оформя Apgar score. Apgar score на 1-ва минута показва необходимостта от първична реанимация, а по Apgar score 5-тата минута може да се използва за по-дългосрочна оценка на състоянието на новороденото.

IV.2.2. Апаратни методи

IV.2.2.1. Образна диагностика - ултразвуков метод

При всички пациентки по време на приемането в болницата е извършен ултразвуков преглед. При някои от пациентките се е провеждало ултразвуково изследване (УЗИ) няколко пъти по време на хоспитализацията. Чрез този метод на изследване се добива информация за гестационната възраст на плодовете по отделно, може да се определи кои от близнаците имат хипотрофия (ние приехме, че при тегло на плод под 5-тия персентил, плодът е хипотроф), измервани са BPD, HC, AC, FL и е изчислявано средното очаквано тегло на плода. Определяно е разположението на плодовете в матката, зрелостта и разположението на плацентите и количеството на околоплодна течност. Чрез УЗИ се поставя диагнозата на специфичното за ДБ усложнение: фето-фетален трансфузионен синдром (ФФТС). Класически критерии са дискордантно тегло и разлика в хемоглобина при монохориати. Най-често използваната класификация е на R. Quintero, основана на ултразвуковата находка при плода–донор и плода-реципиент. Според тежестта на синдрома се подразделят 5 стадия. Оценяват се няколко признака: количеството околоплодни води, дали се визуализира пикочен мехур на донора, наличие на патологичен кръвоток в пъпната артерия, вена или ductus venosus на донора, наличие на асцит или общ оток на реципиента или вътрематочна смърт на един от плодовете.

IV.2.2.2. Антропометрия

Антропометрични методи са използвани при всички новородени непосредствено след раждането. Измерени са теглото на електронна везна в грамове и ръста в сантиметри при всички 1124 новородени.

IV.2.2.3. Кръвно-газов анализ и АКС от пъпна връв на новороденото

Обективна оценка на състоянието на новороденото и необходимостта от първична реанимация се извърши при 1112 новородени, тъй като 12 от плодовете са загинали вътреутробно и не участват в последващото изследване. Определяно е алкално-киселинното състояние чрез рН от пъпна връв. След раждането на плода, пъпната връв се клампира с три инструмента и се взима венозна кръв с хепаринизирани спринцовки от пъпната артерия.

IV.2.3. Параклинични методи

IV.2.3.1. Лабораторни изследвания

При всяка жена е извършено изследване на пълна кръвна картина. Оценявани са хемоглобин, хематокрит, еритроцити, левкоцити и тромбоцити. Чрез получените стойности на хемоглобин и хематокрит успяхме да открием случаите с анемия на бременността при ДБ.

IV.2.3.2. Биохимични тестове – тест за фетален фибронектин (Full-Term Test)

Тестът за фетален фибронектин представлява лентови тест на основата на моноклонално антитяло FDC-6, което специфично разпознава III-CS участъка от феталната изоформа на фибронектина. Тестът притежава три компонента: апликатор, епруветка с буферна среда и индикаторна лента (Фиг.6).



Фиг. 6 Компоненти за Full-Term Test

IV.2.4. Епидемиологични методи

IV.2.4.1. Информационен метод

При невъзможност за лична комуникация с пациентката, данните са взимани от документацията - “История на заболяването”.

IV.2.4.2. Анкетен метод

При пациентките, на които е провеждан тестът за фетален фибронектин, е използван този метод. Въпросите касаят протичането и изхода на предходни бременности, наличие на аномалии на матката или маточната шийка, протичането на настоящата бременност, кървене по време на настоящата бременност и наличие на субективно усещане за маточни контракции.

IV.3. МЕТОДОЛОГИЯ

1. Честотата на двуплодната бременност определихме като броят на пациентките, родили от двуплодна бременност разделихме на броят на всички родили пациентки в болница “Майчин дом” за изследвания период.
2. Честотата на усложненията, специфични за двуплодната бременност изчислихме като броят на пациентките, които имат такива усложнения, разделихме на общия брой пациентки с двуплодна бременност. За сравнение на честотата на усложненията, свързани с бременността като анемия, прееклампсия и гестационен диабет проучихме едноплодни бременности, малко повече по брой на изследваните от нас двуплодни бременности.
3. За да можем да оценим предиктивната стойност на теста за фетален фибронектин при двуплодна бременност, сравнихме нашите резултати с данни за едноплодна бременност. Данните са събирани в същия период и с еднакви на нашите критерии за оценяване.

Тестът за ФФН е извършван в следната последователност:

- С апликаторът от еднократния комплект се взима секрет от заден влагалищен свод
- Прави се нежна ротация на тампона за 10 секунди
- Апликаторът се поставя в бурефната среда и се разбърква
- Отстранява се апликаторът

- В буфера се поставя индикаторната лента и се оставя да престой 10 минути
- Тестът е валиден, ако се появи една линия – наречена контролна
- Тестът е положителен, когато под контролната линия се появи втора линия
- Тестът е отрицателен в случай, че се появи само контролната линия
- Има възможност за съхранение на материала

За да се оцени прогностичната стойност на тестът, се изчисли броят на родилите пациентки до 48 час, до 7 дни, до 14 дни от провеждане на теста и до 34 г.с. Извършен бе и допълнителен анализ на данните в зависимост от резултата на теста и вероятността от преждевременно раждане. Резултатите бяха сравнени с данните за едноплодна бременност.

При определяне влиянието на дължината на маточната шийка върху срока на раждане и за да се изследва прогностичната стойност на двата фактора (дължина на МШ и теста за ФФН) за преждевременно раждане, се извърши измерване на дължината на МШ чрез трансвагинално ултразвуково изследване при 100 пациентки.

4. За да установим какво е влиянието на асистираните репродуктивни технологии върху протичането и изхода на бременността при ДБ, разгледахме каква е средната възраст на пациентките, честотата на гестационен диабет, прееклампсия и анемични състояния, гестационен срок на родоразрешение, интраутеринна смърт на плода, начин на родоразрешение, кръвозагуба по време на раждането, тегло и Апгар скор на плодовете. Получените резултати сравнихме със спонтанно възникнали двуплодни бременности.

5. За да определим точно срокът на родоразрешение, разделихме пациентките на три основни групи, в зависимост от хориалността и амниалността. Изчислихме какъв е средният гестационен срок на родоразрешение при бихориални биамниални, при монохориални биамниални и монохориални моноамниални двуплодни бременности.

6. При изследване начина на родоразрешение взехме под внимание няколко критерии и всеки един от тях беше детайлно разгледан и проучен. Изследвахме дали даденият критерий оказва влияние върху начина на раждане, количеството кръвозагуба, усложнения по време на самото раждане и усложнения след раждането.

Критериите са:

- Възраст на бременната
- Пелвик скор
- Разположение на плодовете в матката
- Паритет
- Хориалност и амниалност

7. При проучване състоянието на новородените се използваха клинични и лабораторни методи. Клиничното състояние на всички новородени беше определено от дежурен неонатолог, като се използваше Apgar score на 1 и 5 –та минута. За обективна преценка състоянието на новородените се определи чрез Apgar на 5-та минута. Изследвана е рН в кръв, взета в хепаринизирана спринцовка от пъпна артерия и клампирана между два кохера при 1112 новородени. Анализирахме и сравнихме резултатите за Apgar 1 мин., Apgar 5 мин., рН и необходимост от първична реанимация на новородените. Изучихме дали начинът на раждане оказва влияние върху състоянието на новородените. Изследвахме ранна и късна неонатална смъртност при новородени от двуплодна бременност, като изучихме причините за настъпването ѝ.

IV. 4. СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 19, за обработка на прогностичните фактори беше използван статистическия софтуер SPSS 13. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

1. Описателна статистика

- Едномерни честотни таблици за категорийните променливи с изчисляване на:
- Абсолютна честота – брой на валидните отговори по всяка категория на променливата
 - Относителна честота – процент на валидните отговори по всяка категория на променливата от общия брой
 - Процент от валидни отговори – процент на валидните отговори по всяка категория на променливата от броя валидните отговори
 - Кумулативен процент – натрупващ се процент от всички категории на променливата

- Двумерни честотни таблици за категорийните променливи (Кростаблици 2x2 и nxp – в зависимост от категориите на променливите) с изчисляване на брой и процент от общия брой
 - Изчисляване на мерките за централна тенденция и разсейване на количествените променливи:
 - Мерки за централна тенденция – средна аритметична стойност, медиана, мода
 - Мерки за статистическо разсейване – стандартно отклонение и стандартна грешка на средната аритметична
2. Графичен анализ:
- Кръгови и стълбовидни диаграми на разпределението за категорийните променливи
 - Хистограми на разсейването за количествените променливи
3. Статистически метод за определяне на вида на честотното разпределение на количествените променливи: Метод на Колмогоров-Смирнов.
4. Статистически методи за определяне на разлики:
- Проверка на статистически хипотези за разлика между средни аритметични стойности чрез параметрични методи:
 - Т-критерий на Стюдънт-Фишер за зависими извадки
 - Т-критерий на Стюдънт-Фишер за независими извадки
 - Проверка на статистически хипотези за разлика между медиани чрез непараметрични методи:
 - Рангов критерий на Уилкоксън за зависими извадки
 - Критерий на Ман-Уитни за независими извадки
5. Статистически методи за зависимости:
- Проверка на статистически хипотези за зависимости между две категорийни променливи:
 - Коефициент χ^2 (Метод на Пирсън) – използва се при 2x2 Кростаблица, когато очакваните честоти във всяка клетка от таблицата е > 5
 - Екзактен метод на Фишер – използва се при 2x2 Кростаблица, когато очакваните честоти в някои клетки от таблицата е < 5
 - Линеен коефициент χ^2 – използва се при nxp Кростаблица, когато очакваните честоти във всяка клетка от таблицата е > 5

- Коефициент χ^2 (Метод на Крускал-Уолис) – използва се при $n \times n$ Кростаблица, когато очакваните честоти в някои клетки от таблицата е < 5
- Проверка на статистически хипотези за зависимости между две количествени променливи:
 - Параметрична корелация – изчисляване на корелационен коефициент R на Пийърсън – при количествени променливи с нормално разпределение
 - Непараметрична корелация - изчисляване на корелационен коефициент r на Спирмън – при количествени променливи с различно от нормалното разпределение
- Проверка на статистически хипотези за зависимости между една количествена и една категорийна променливи:
 - Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) – когато количествената променлива е с нормално разпределение
 - Метод на Крускал-Уолис – когато количествената променлива е с различно от нормалното разпределение

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

V.1. ЧЕСТОТА НА ДВУПЛОДНАТА БРЕМЕННОСТ. ВЪЗРАСТОВА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ВКЛЮЧЕНИТЕ В ПРОУЧВАНЕТО ЖЕНИ С ДВУПЛОДНА БРЕМЕННОСТ.

V.1.1. Честота на двуплодната бременност

Изследвахме всички раждания в СБАЛИАГ “Майчин дом” за 22 годишен период (от 1994г. до 2015г). Установихме, че общо ражданията са 73785, от които 1831 раждания са при ДБ. Описаните данни се проследяват на Табл. 10.

Табл. 10 Общ брой раждания и раждания при ДБ за периода 1994г. - 2015г.

Година	Общо раждания (n)	Раждания при двуплодна бременност (n)
1994	3727	44
1995	3518	37
1996	3234	44
1997	2987	36
1998	3081	50
1999	3701	54
2000	3698	50
2001	2733	58
2002	2889	54
2003	3151	51
2004	3142	42
2005	2972	49
2006	2796	77
2007	2668	80
2008	3021	95
2009	3844	139
2010	3570	140
2011	3427	118
2012	3975	150
2013	3842	132
2014	3978	151
2015	3831	140

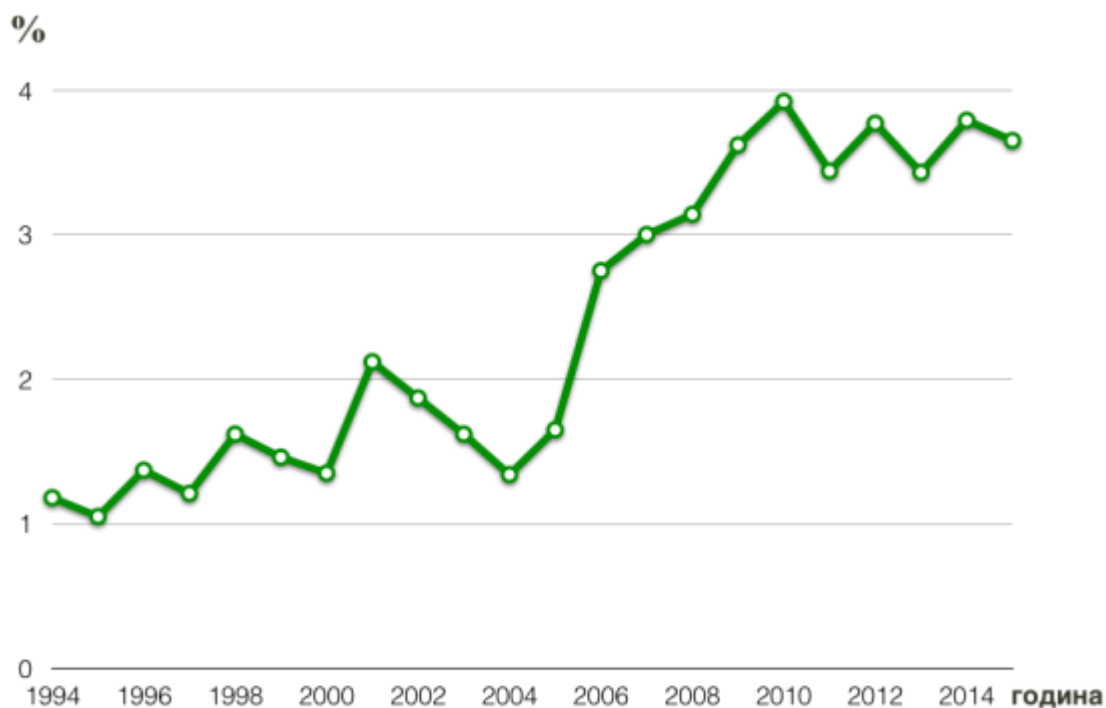
Абсолютният брой на ДБ по време на разгледания период нараства от 44 бременни през 1994г. на 152 през 2009г. и се наблюдава последващо минимално спадане на бройката до 140 за 2015г. От таблицата се забелязва, че до 2005г. двуплодните бременности са около 40-50 броя годишно, а след 2005г. - през всяка една от последващите години нарастват с 15-20 броя годишно, като през 2015г. са вече 140.

При изчисляване на честотното разпределение се установява, че честотата на раждания при двуплодна бременност от 1.18% през 1994г. нараства на 3.65% през 2015г., което е явно демонстрирано на Табл.11.

Табл. 11 Честота на ражданията при ДБ от 1994г. до 2015г.

Година	Раждания при ДБ (%)
1994	1.18
1995	1.05
1996	1.37
1997	1.21
1998	1.62
1999	1.46
2000	1.35
2001	2.12
2002	1.87
2003	1.62
2004	1.34
2005	1.65
2006	2.75
2007	3.00
2008	3.14
2009	3.62
2010	3.92
2011	3.44
2012	3.77
2013	3.43
2014	3.79
2015	3.65

За периода двуплодните бременности са се покачили три пъти. Графичното представяне на данните за двуплодната бременност, отразяващи съответните тенденции, са показани на Фиг.7.



Фиг. 7 Тенденция на ражданията при двуплодна бременност в процентно съотношение за периода 1994г. - 2015г.

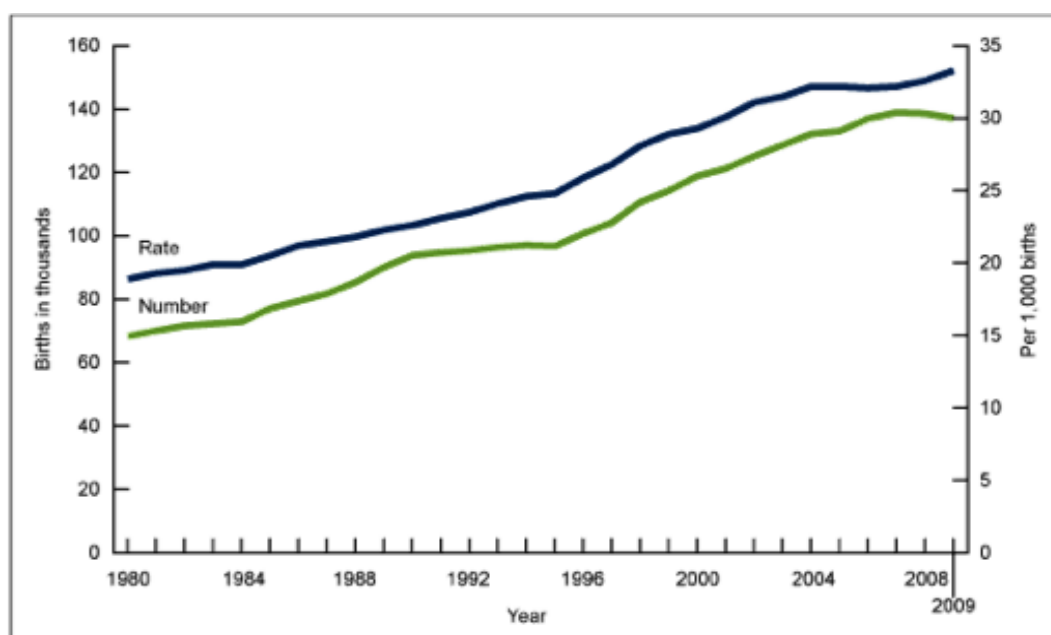
От началото на изследвания период до 2005г. съществува тенденция за плавно и колебливо покачване на честотата на ДБ, като от 2006г. настъпва рязко и стръмно увеличение.

До средата на миналия век, честотата на многоплодната бременност в нашите и европейски учебници е описвана от 0.5% до 1.0 % (150). Многоплодната бременност в България през 1975 г. е била 0.7% (1). Последни данни относно честотата на МБ у нас, според Националния статистически институт за 2015г., сочат, че от общо 66370 раждания за страната има 995 раждания при многоплодна бременност, което съставлява 1.5%. От тях 974 раждания при двуплодна бременност. Резултатите от нашето проучване показват над два пъти по-високи данни за 2015г. Това се обяснява с факта, че в СБАЛАГ „Майчин дом” се концентрират голяма част от рисковите раждания за района и страната. По-

важното е установяването на общата тенденция на значително увеличаване на двуплодните бременности както за болницата, така и за страната.

Тази покачваща се честота съвпада и със световната тенденция, особено ясно изявена при развитите технологично и икономически страни. Счита се, че широкото навлизане на асистирани репродуктивни технологии съществено допринася за покачване честотата на двуплодната бременност (151).

Показателни и важни са резултатите от САЩ, където съществува общ национален регистър (National Center for Health Statistics-NCHS) и съответно се представят достоверни данни за цялата страна. Покачването на броя на двуплодните бременности започва от 80-те години на миналия век. През 1980г. съотношението на родено бебе от двуплодна бременност към родено бебе от едноплодна бременност е било 1 на 53, докато през 2009г. едно на всяко 30-то бебе е близнак. За повече от три десетилетия честотата на ДБ се е покачила с около 76%, от 1.9% на 3.3%. (Фиг.8).



Фиг. 8 Тенденция в честотата на ражданията при двуплодна бременност в САЩ 1980г. - 2009г. според NCHS

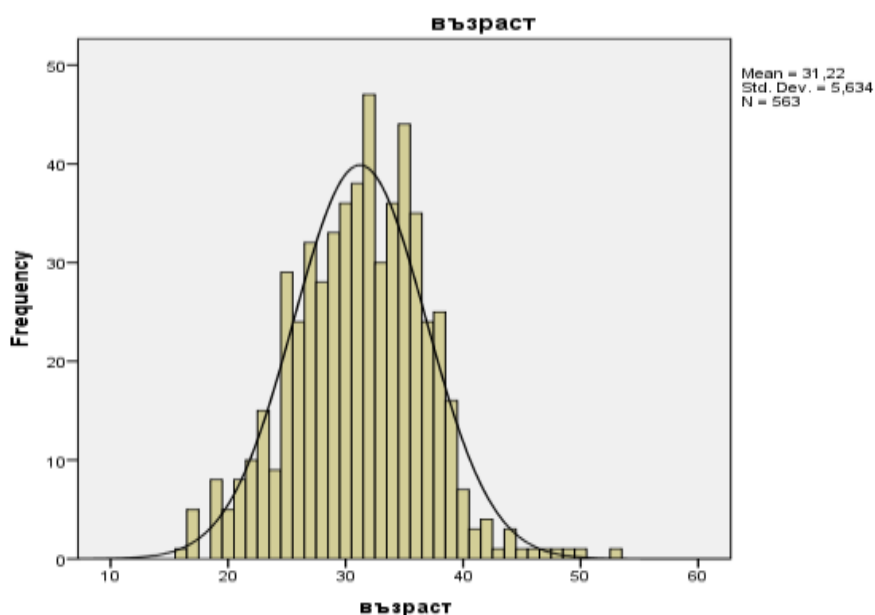
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Честотата на двуплодните бременности в нашето проучване се е покачила 3 пъти, което съвпада със световната тенденция

По литературни данни, широкото навлизане на АРТ вероятно допринася за стръмното покачване на честотата на ДБ, което сме разгледали в последващите глави на настоящия материал.

V.1.2. Възрастова характеристика на включените в проучването жени с двуплодна бременност

От изследваните от нас жени в първата група (562 двуплодни бременности) установихме, че средната възраст на жените е 31.22 години. Най-възрастната пациентка е на 53 години, а най-младата е на 17 години (Фиг.9).



Фиг. 9 Възрастово разпределение на всички изследвани жени с двуплодна бременност

При извършване на статистическия метод на Колмогоров-Смирнов, който проверява нормалност на разпределението на разглежданите количествени променливи се установи, че променливата «възраст» има нормално разпределение ($p > 0.05$).

Във втората изследвана група (580 едноплодни бременности) се установи средна възраст 29.61 години. Установихме, че разликата във възрастта при двете групи е статистически значима ($p > 0.05$).

Изборът на възрастовите групи се основава на данни, публикувани в сайта на National Center for Health Statistics (152,153).

Пациентките от двете групи разделихме в 6 подгрупи, както следва: <20 год., 20-24 год., 25-29 год., 30-34 год., 35-39 год., >40 год.

Диапазонът, който сме обхванали практически покрива всички възрастови групи и няма жени, които да не попадат в нито една група. За по-голяма детайлност на проучването и детекция на по-фини разлики между групите, разделихме всички възрастови групи през пет години.

Най-много пациентки с ДБ има във възрастовата група 30-34 год. В групите 25-29 год. и 35-39 год. има почти еднакъв брой пациентки, което бихме могли да обясним с общата тенденция в последните години към увеличение на средната възраст на първескините, а също и с намесата на репродуктивните технологии, които позволяват забременяване в по-късна възраст. Данните са представени на Табл.12.

Табл. 12 Възрастово разпределение на изследваните жени с двуплодна бременност

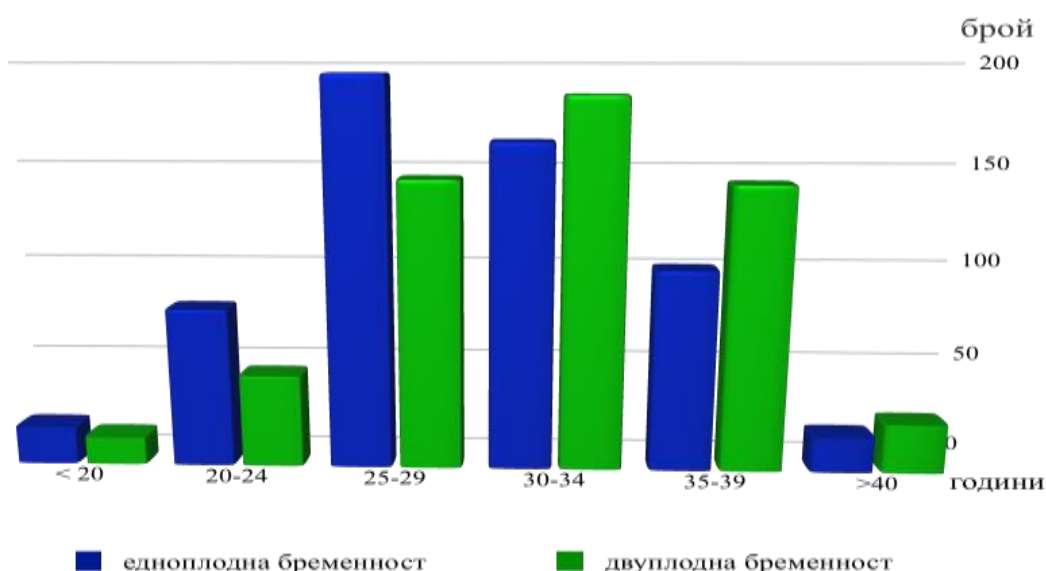
Възраст (години)	Брой (n)	Честота (%)
<20	14	2.5
20-24	47	8.4
25-29	146	26.0
30-34	186	33.1
35-39	144	25.6
>40	25	4.4
Общо	562	100,0

При едноплодна бременност данните се различават от тези при двуплодна бременност, като най-много пациентки има във възрастовата група 25-29 год., следвана от групата 30-34 год. В групите 20-24 год. и 35-39 год. има почти равен брой пациентки. В последната група > 40 год. се наблюдават по-малко жени отколкото в същата възрастова група при ДБ (Табл.13).

Табл. 13 Възрастово разпределение на изследваните жени с едноплодна бременност

Възраст (години)	Брой (n)	Честота (%)
<20	19	3.7
20-24	81	13.9
25-29	196	33.7
30-34	164	28.2
35-39	102	17.5
>40	18	3.1
Общо	580	100,0

Сравнихме разпределението на пациентките по възрастов критерий в двете изследвани групи. Установихме, че във възрастовите групи <20 год., 20-24 год. и 25-29 год. има повече едноплодни бременности от двуплодни, докато във възрастовите групи 30-34 год., 35-39 год. и над 40 год. се наблюдават повече двуплодни бременности от едноплодни. Тези данни биха могли да се обяснят отново с намесата на репродуктивните технологии в забременяването. На Фиг.10 се наблюдават описаните резултати.



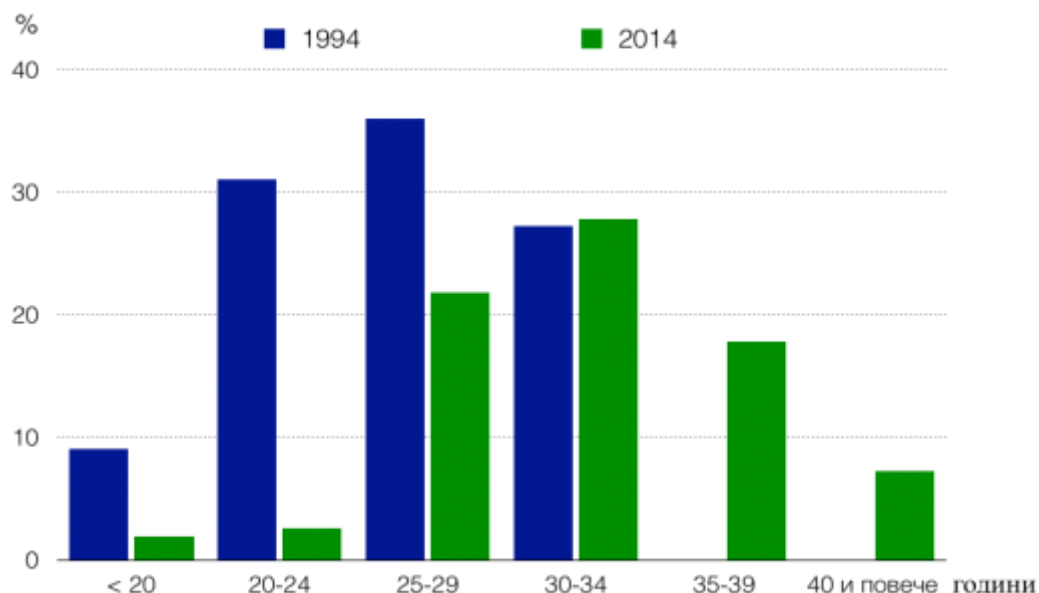
Фиг. 10 Възрастово разпределение на всички изследвани жени с едноплодна и двуплодна бременност

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

- В по-млада възраст (групите <20 год., 20-24 год. и 25-29 год.) едноплодната бременност се среща по-често.
- В по-напреднала възраст (групите 30-34 год., 35-39 год. и >40 год.) честотата на двуплодната бременност е по-висока.
- Тези резултати биха могли да се обяснят с намесата на АРТ в по-напреднала възраст като начин на забременяване.

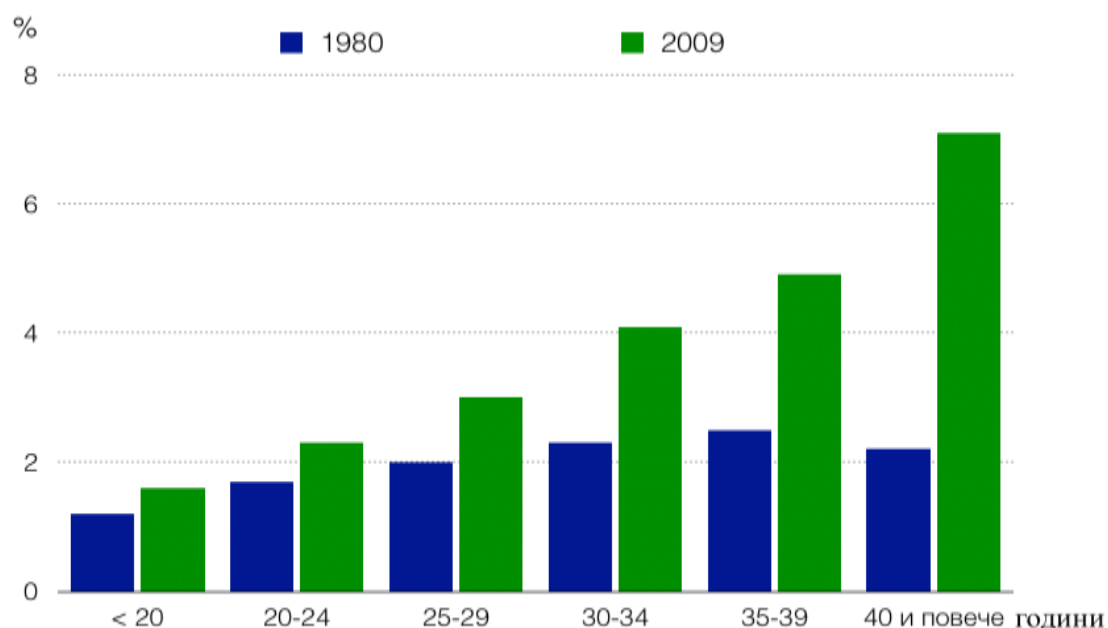
V.1.2.1. Влияние на възрастта на бременните върху честотата на ДБ през годините на изследвания период

В нашето проучване разделихме жените на възрастови групи и изследвахме каква е била честотата сред тях през 1994г. и през 2014г. Групите са 6: < 20 год., 20-24 год., 25-29 год., 30-34 год., 35-39 год. и 40 и повече години. През 1994г. най-много жени с ДБ са родили от възрастовата група 25-29 год. Няма жени, които да са родили след 35 годишна възраст. Докато през 2014г. най-много жени с ДБ са родили на възраст между 30 и 34 години. Наблюдава се значително покачване на ражданията във възрастта след 35 години, като имаме 11 жени, родили на възраст 40 и повече години. Описаните данни се проследяват на Фиг.11.



Фиг. 11 Тенденция в честотата на ражданията при двуплодната бременност в СБАЛАГ “Майчин дом” за 1994г. и за 2014г., разпределена по възрастови групи

В САЩ покачването на честотата се наблюдава във всички възрасти, но най-осезаемо е при жени след 30 години. Исторически погледнато се установява, че честотата се покачва постепенно, достига своя пик при жени на 35-39 години и след това намалява. След 1997г. обаче честотата е най-висока при жени около 40 годишна възраст. От 1980г. до 2009г. честотата на ДБ се покачва със 76% при жените във възрастов диапазон 30-34 год., около 100% при жените между 35-39 год. и повече от 200% при жените на 40 и повече години. Този процес може да се види на Фиг.12.



Фиг. 12 Тенденция в честотата на ражданията при двуплодната бременност в САЩ за 1980г. и за 2009г., разпределена по възрастови групи в проценти, според National Center for Health Statistics.

Според National Center for Health Statistics за 2014г. в САЩ има общо 3 988 076 раждания, като 135 336 са ражданията при двуплодна бременност или това означава, че процентът на ДБ е 3.39.

В световен мащаб се наблюдава покачване на възрастта на първескините, което е закономерно с промените и динамиката на световния прогрес. Това явление се наблюдава и при двуплодната бременност. Желанието на жените да се образуват, да се развият в кариерата си и да добият финансова стабилност преди да родят

първото си дете, е основната причина за покачване на възрастта, в която те раждат за първи път. Това обяснява и данните от нашите резултати.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- В нашето проучване установихме, че в началото на изследвания период има повече раждания при двуплодна бременност до 25-29 годишна възраст, във възрастовия диапазон 30-34 години честотата на ражданията е почти еднаква в началото и края на периода, докато в края на изследвания период се наблюдават раждания и във възрастта след 35 години.

V.1.2.2. Влияние на паритета върху честотата на ДБ

Повечето автори твърдят, че честотата на ДБ се влияе от паритета на жената, като е по-ниска при нулипари и по-висока при второ- и третораждащи жени (154,155). В Швеция, Petterson и съавт. още през 1976г. са установили, че ДБ при първа бременност на жената е 1.3%, докато при четвърта бременност процентът е 2.7 (156).

Табл. 14 Влияние на паритета върху честотата на ДБ

Паритет	Брой двуплодни бременности (n)	Честота на двуплодната бременност (%)
1-во раждане	438	2.33
2-ро раждане	106	0.56
3-то раждане	12	0.06
4 и повече раждания	6	0.03

На Табл.14 са показани нашите данни и те сочат, че най-много ДБ има при жени с първа бременност, което се различава от твърденията на много автори, че с увеличаване броя на бременностите, се увеличава честотата на ДБ. Ние установихме, че 438 са жените с ДБ и първо раждане, при 106 от жените е било

второ раждане, при 12 – трето раждане и при 6 - четвърто раждане. Изчислихме честотата и получихме резултати, че тя е най-висока при първо раждане, а при по-висок паритет дори намалява. Поради установената разлика в резултатите ни, сравнена с други автори, решихме да изследваме честотата на бременностите след АРТ сред първите бременности. И установихме, че от всичките първораждащи 438 жени с ДБ, при 219 жени бременностите са възникнали след АРТ. Това може да бъде обяснение за разминаването на нашите резултати, сравнени с чуждестранни автори.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Не установихме паритета да влияе върху честотата на двуплодната бременност.

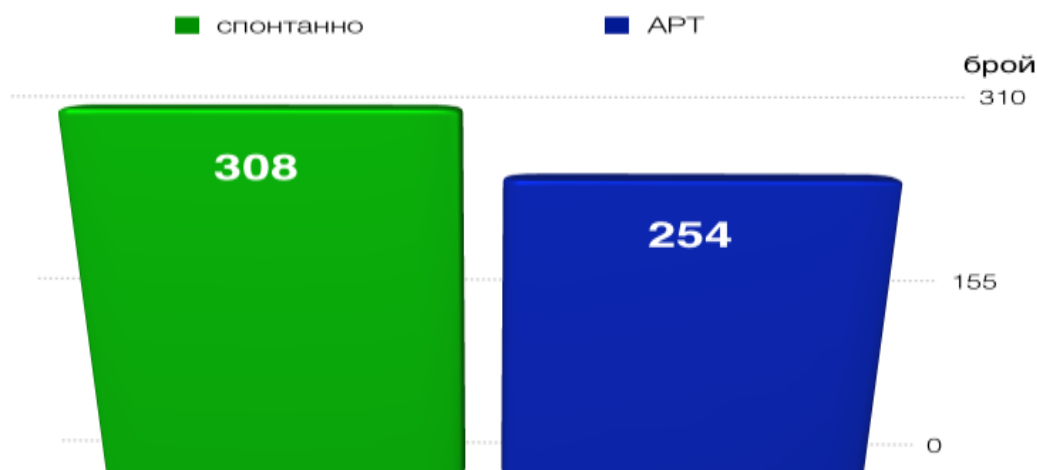
V.1.2.3. Влияние на асистираните репродуктивни технологии върху честотата на ДБ

Данните от изследваните пациентки с ДБ сочат, че 308 жени са забременяли спонтанно с двуплодна бременност, при 238 жени е имало IVF процедура, 12 жени са забременяли чрез ICSI, при 3 жени е била направена инсеминация и само 1 жена е имала стимулация на овулацията с Clomiphene citrate (Фиг.13).



Фиг. 13 Разпределение на изследваните жени, в зависимост от начина на забременяване

За по-ясно представяне оформихме група на асистираните репродуктивни технологии – всички жени с използван метод на асистирана репродукция. Така получихме две групи с почти равен брой жени. Това означава, че при всяка втора жена, бременна с двуплодна бременност, е имало намеса при забременяването (Фиг.14).



Фиг. 14 Разпределение на изследваните жени с ДБ, в зависимост от начина на забременяване

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Асистираните репродуктивни технологии оказват силно влияние върху честотата на двуплодната бременност, като при почти всяка втора жена са прилагани някои от методите на АРТ.

ИЗВОДИ

- ❖ Честотата на двуплодна бременност се е покачила 3 пъти за изследвания период и се среща по-често след 30 годишна възраст.
- ❖ Паритетът не влияе на честотата на двуплодната бременност, докато асистираните репродуктивни технологии оказват силно влияние върху честотата, като при почти всяка втора жена има прилагани методи на АРТ.

V.2. УСЛОЖНЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С БРЕМЕННОСТТА И СПЕЦИФИЧНИ ЗА ДВУПЛОДНА БРЕМЕННОСТ УСЛОЖНЕНИЯ

V.2.1. Усложнения при двуплодна бременност, свързани с бременността

V.2.1.1. Гестационен диабет

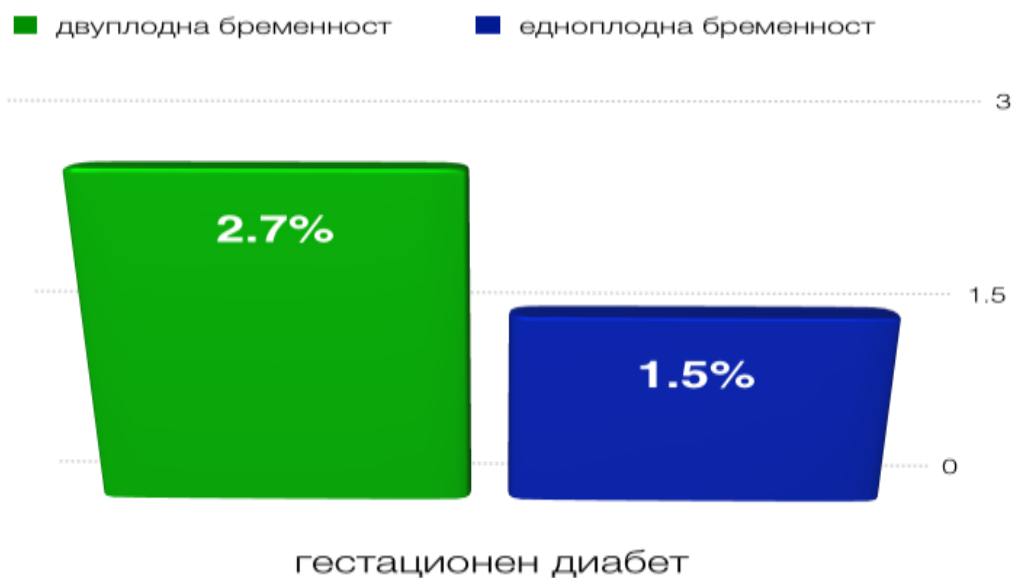
С най-добра диагностична стойност са критериите на Международната асоциация по изучаване на диабет и бременност (IADPSG) (157). След извършване на орален глюкозо-толенген тест между 24-28 г.с., кръвната захар на жената на гладно трябва да е до 5.1 mmol/l, на 60-та минута - до 10.0 mmol/l и на 120-та минута - до 8.5 mmol/l. Диагноза ГД се поставя при промяна в един или повече от критериите.

От всички изследвани 562 пациентки с двуплодна бременност (I група) установихме, че при 15 от тях има диагностициран гестационен диабет, което съставлява 2.7% (Фиг.15).



Фиг. 15 Честота на гестационния диабет при ДБ

От втората група (594 пациентки с едноплодна бременност) изчислихме, че честотата на гестационния диабет сред едноплодните бременности е почти два пъти по-ниска (1.5%), което абсолютно съвпада със световните тенденции (Фиг.16). Установената разлика в честотата при двата вида бременности е статистически значима ($p=0.000$).



Фиг. 16 Изява на гестационен диабет при жени с двуплодна и едноплодна бременност

Приблизително 1-17% от всички бременни жени развиват ГД (158). Широкият диапазон се дължи на разликите в критериите за поставяне на диагнозата, както и на обстоятелството, че при различните раси и етнически групи се установява значително вариране на честотата, дори и в рамките само на една държава. Според множество автори, гестационният диабет се среща по-често при ДБ, отколкото при ЕБ (12,159).

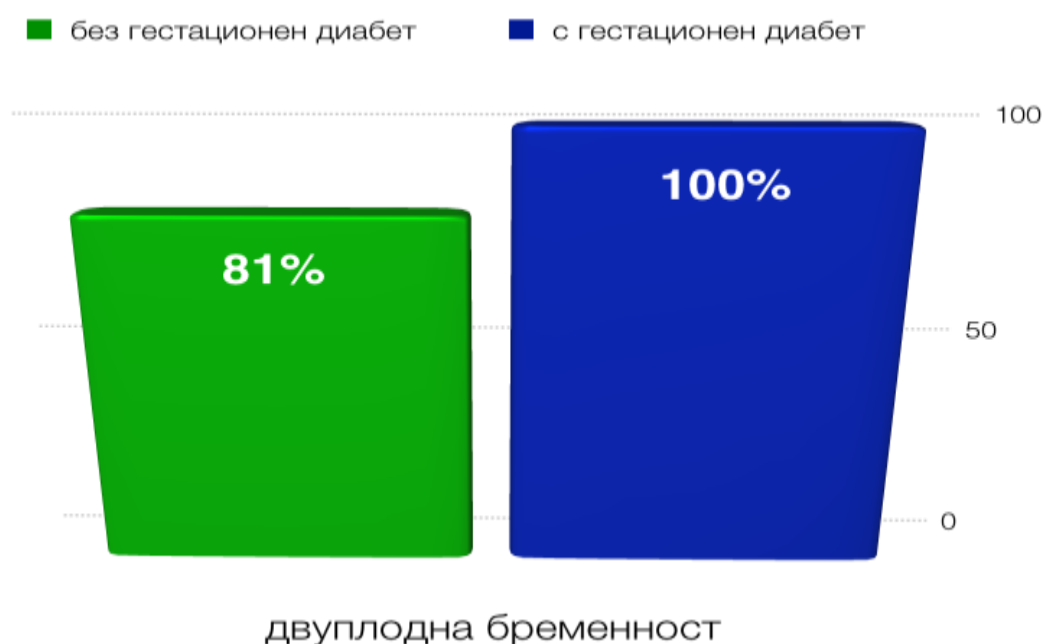
Неконтролираната хипергликемия при бременните води до по-лош изход на бременността, свързан с усложнения като: развитие на прееклампсия, разкъсвания на перинеума при нормално раждане, цезарово сечение като метод на родоразрешение, макрозомия на плода >4000 гр., удължен престой в детско интензивно отделение. От друга страна, стриктният гликемичен контрол подобрява значително изхода на бременността. В САЩ съществено се покачва честотата на гестационния диабет, като достига до 4-7% от населението. Според техни автори, това се дължи на постоянно увеличаващата се епидемия на затлъстяването (160).

Изследвахме влиянието на гестационния диабет върху срока на родоразрешение. Средният гестационен срок на раждане при пациентките с ДБ и гестационен

диабет е 35+1 г.с. Средният гестационен срок на раждане при бихориална биамниална неусложнена с диабет ДБ е 36+1 г.с.

В нашето проучване не установихме по-високо тегло на плодовете при жени с гестационен диабет, което да обясни по-ранното родоразрешение при тези пациентки. Средното тегло на първи плод при жените с ДБ и гестационен диабет е 2000 гр., а средното тегло на втория плод е 2100 гр. При жените с ДБ без гестационен диабет, средното тегло на първия плод е 2200 гр., а на втория плод е 2100 гр. Не се установи значима разлика в теглото на плодовете при двете групи пациентки с ДБ (с и без гестационен диабет).

При жените с гестационен диабет и ДБ разгледахме начина на родоразрешение. Установихме, че родоразрешението е единствено чрез цезарово сечение. Докато при ДБ без гестационен диабет за изследвания период се установи, че чрез цезарово сечение са родили 81%, а 19% са родили по нормален механизъм (Фиг.17).



Фиг. 17 Цезарово сечение като метод на родоразрешение при жени с двуплодна бременност с и без гестационен диабет

Тъй като родоразрешението при гестационен диабет и ДБ е изцяло чрез цезарово сечение, описаната по-горе разлика в стойностите за гестационния срок на раждане би могла да се дължи на факта, че операторът, опасявайки се от

настъпване на внезапна интраутеринна смърт на плодовете, извършва цезаровото сечение в по-ранен от препоръчителния срок за родоразрешение при двуплодна бременност (161).

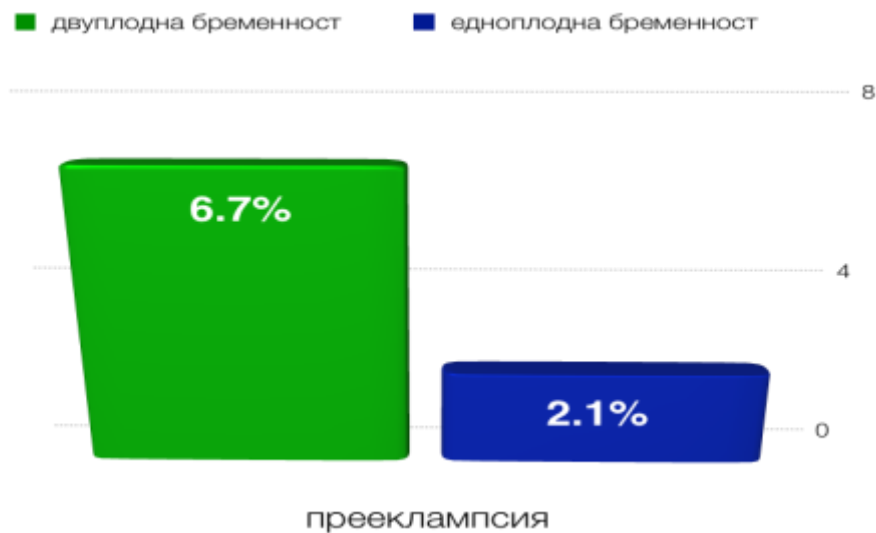
По време на бременността, жените с ГД имат увеличен риск за развитие на гестационна хипертония, прееклампися и еклампсия (162). Анализът на нашите данни установи, че сред жените с ДБ и ГД има само 2 жени, при които се диагностицира и прееклампися, което не се потвърждава от съществуващите в литературата данни.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

- Гестационен диабет се среща два пъти по-често при двуплодна бременност, сравнено с едноплодна бременност.
- Пациентки с двуплодна бременност и гестационен диабет се родоразрешават една седмица по-рано, в сравнение с пациентки с двуплодна бременност без гестационен диабет, а самото родоразрешение е само чрез цезарово сечение.
- Не се установява статистически значимо повишение на теглото на новородените при бременни с двуплодна бременност и гестационен диабет.

V.2.1.2. Прееклампися

За да установим дали двуплодната бременност сама по себе си се явява предпоставка за развитие на прееклампися, както твърдят множество световни автори, сравнихме нашите резултати с едноплодни бременности. В първата група (562 двуплодни бременности) прееклампися са имали 38 жени или това представлява 6.7% от всички жени с ДБ. При втората изследвана група (594 едноплодни бременности) прееклампися са имали 13 жени или 2.1% (Фиг.18).



Фиг. 18 Честота на пreekламписията при жени с двуплодна и едноплодна бременност

Според Sibai и съав., при жени с двуплодна бременност по-често се среща пreekламписия, сравнено с жени с едноплодна бременност, което потвърждават и резултатите от нашето проучване (53,48). Други автори съветват да се вземе под внимание, че пreekламписията често възниква по-рано, протича по-тежко и атипично при двуплодна бременност (12,56).

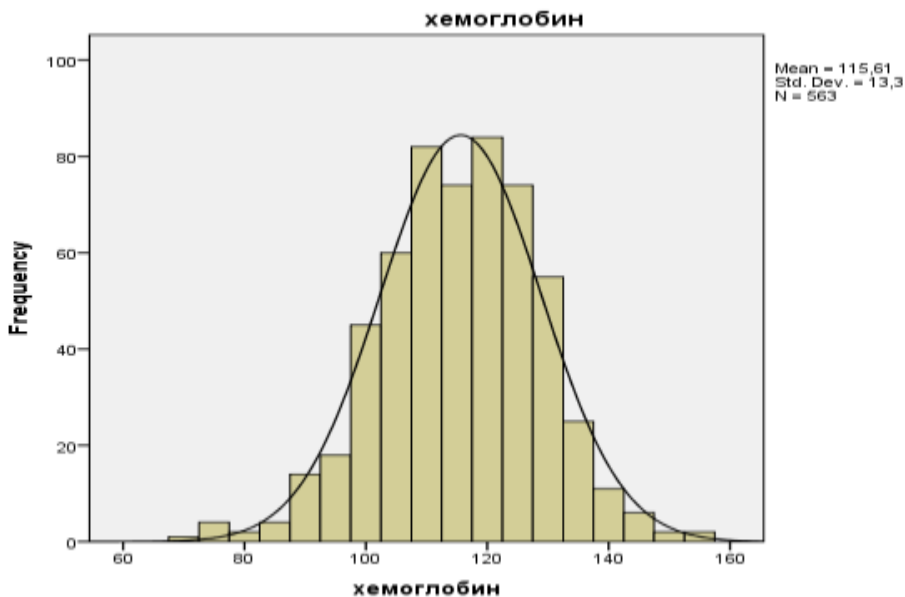
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Пreekламписия се наблюдава три пъти по-често при двуплодна бременност спрямо едноплодна бременност.

V.2.1.3. Анемия на бременността

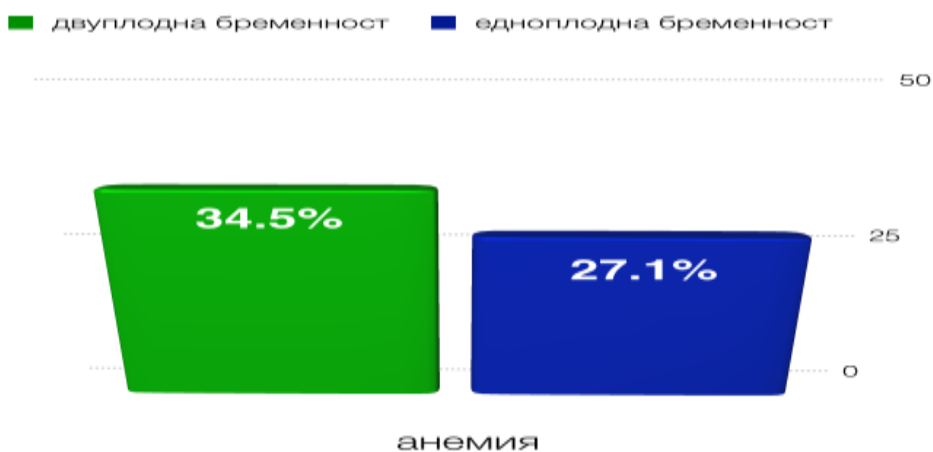
По препоръка на СЗО, за долна граница на нормата на хемоглобина приехме 110 g/l. Пациентките с Hbg <110 g/l са разделени на 3 групи в зависимост от нивата на хемоглобина: I ст. лека: 90-109 g/l, II ст. умерена: 70-89 g/l и III ст. тежка: < 70 g/l.

Разпределението на хемоглобина сред всички изследвани жени с ДБ е представено на Фиг.19. Средната стойност на хемоглобина е 115 g/l. Чрез метода на Колмогоров-Смирнов, който проверява нормалност на разпределението на разглежданите количествени променливи се установи, че променливата «хемоглобин» има нормално разпределение ($p > 0.05$).



Фиг. 19 Разпределение на хемоглобина сред всички изследвани жени с ДБ

Извършихме сравнение на честотата и разпределението на степените на анемията при двуплодната бременност, спрямо едноплодна бременност. Едноплодните бременности са 594 броя, като не са включвани жени с прием на желязни препарати и генитално кървене. При ЕБ е установена честота от 27.1%, което е по-висока честота от средната за Европа (25.1%) и за Америка (24.1%) (163). Честотата на анемията при ДБ е 34.5% - Фиг.20.



Фиг. 20 Анемични състояния при жени с двуплодна и едноплодна бременност

Разпределението по степени може да се проследи на Табл.15, като и при двата вида бременности, най-честата степен на анемия е леката - около 90% от

изследваните жени. По-висок е процентът на умерената степен на анемията при двуплодна бременност спрямо едноплодна, докато тежката степен е в съпоставими граници при двете групи.

Табл. 15 Разпределение на анемичните състояния по степени при двуплодна и едноплодна бременност

Степени	Граници (g/l)	Едноплодна бременност		Двуплодна бременност	
		Hgb < 110 g/l		Hgb <110 g/l	
		n	%	n	%
Лека	90-109	148	92.8	159	89.8
Умерена	70-89	10	6.3	17	9.6
Тежка	< 70	2	0.9	1	0.5

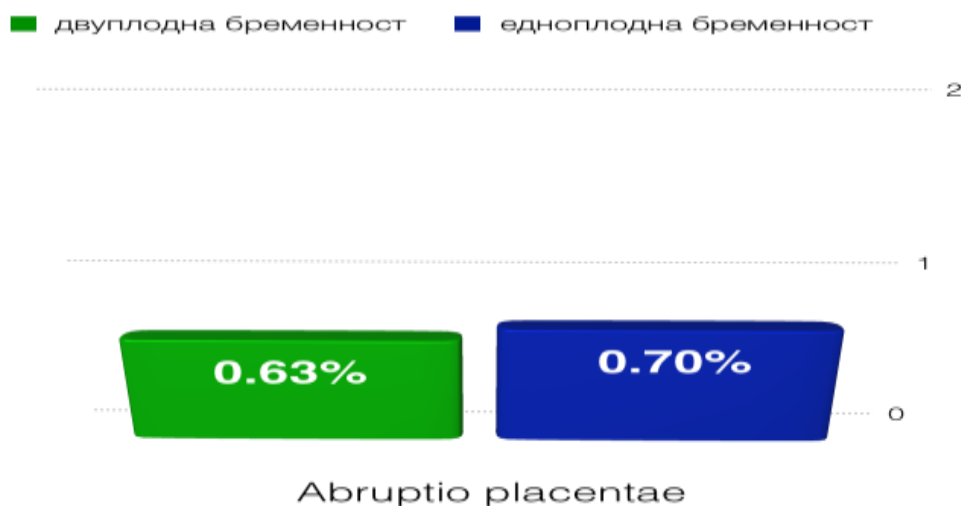
Етиологията на анемичните състояния е многофакторна, но железният дефицит е най-честата причина и съответно най-честият вид анемия е желязо-дефицитната. Според Spellacy и съав. честотата ѝ при ДБ е 2.4 пъти по-висока спрямо ЕБ (164). От изключителна важност е диагностицирането на анемия при ДБ и лекуването ѝ, тъй като множество автори свързват анемията с преждевременното раждане, с висока майчина смъртност, лош имунен статус на жената, с ниско тегло на новородените и изоставане в психомоторното развитие на децата (165). Редица проучвания показват връзката между анемия и предтерминно раждане, като препоръчват профилактиката с железни препарати да започне в първи триместър (166,167).

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

- По-често се срещат анемичните състояния при двуплодна бременност сравнено с едноплодна бременност.
- Най-честа е леката степен на анемия при двата вида бременности. По-висок е процентът на умерената степен на анемията при двуплодна бременност сравнено с едноплодна, докато тежката степен е в съпоставими граници при двете групи.

V.2.1.4. Абрупцио на плацентата

Установихме, че отлепване на плацентата се е наблюдавало при общо 4 жени от общата група (562 жени с двуплодна бременност), което съставлява 0.7%. Втората група (594 жени с едноплодна бременност) подразделихме на две подгрупи: жени, родили чрез цезарово сечение (472 пациентки) и жени, родили по нормален механизъм (121 пациентки). Резултатите показват, че при първата подгрупа е установено отлепване на плацентата при общо 3 жени или това съставлява 0.63%. Във втората подгрупа не наблюдавахме отлепване на плацентата. Не се установи значима разлика в честотата на отлепване на плацентата между двуплодна и едноплодна бременност. Данните са показани на Фиг.21.



Фиг. 21 Абрупцио на плацентата при жени с двуплодна и едноплодна бременност

В САЩ е проведено проучване, касаещо честотата на отлепване на плацентата при всички видове бременности. Установяват, че при едноплодна бременност честотата е 0.6%, при двуплодна е 1.2%, а при триплодна 1.5% (168).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Не се установи значима разлика в честотата на абрупцио на плацентата между двуплодна и едноплодна бременност.

V.2.1.5. Преждевременно пукнат околоплоден мехур (ППОМ)

Двуплодната бременност се явява един от факторите за възникване на ППОМ. Обикновено се пука околоплодният мехур на първия плод, но не е изключено това да се случи и на втория.

От всички пациентки, включени в нашето проучване, преждевременно пукнат околоплоден мехур преди 37 г.с. сме наблюдавали при 112 жени, което съставлява 19.9% (Фиг.22).



Фиг. 22 Наличие на преждевременно пукнат околоплоден мехур при всички пациентки с ДБ

Повечето литературни източници твърдят, че честотата на ППОМ при едноплодна бременност варира в рамките на 2-4%, докато при многоплодна бременност (в частност двуплодна, като най-често проявяваща се многоплодна бременност) варира между 7 и 10% (169,170). Други автори обаче са наблюдавали по-ниска честотата на ППОМ при двуплодна бременност, сравнено с едноплодна бременност – 5.4% и 9% (171).

В литературата няма достатъчно данни относно честотата на ППОМ при бихориати и монохориати. Ние решихме да изследваме по-детайлно каква е честотата при различните видове двуплодна бременност. Като се отчита честотата на различните видове двуплодна бременност, нашите данни установиха, че най-много случай на ППОМ е имало при бихориати биамниоти

(94 жени = 19.02%), при монохориати биамниоти е имало 17 случая (27.8%) и при моноамниоти монохориати само 1 случай (14.2%). На следващата фигура изобразяваме разпределението на ППОМ в зависимост от хориалност и амниалност на ДБ (Фиг.23). Получените високи процентни стойности при Моно/Би и Моно/Моно вероятно се дължат на малкия брой пациентки, включени в тези две групи, съответно 61 и 7 жени. Докато в групата на Би/Би на изследване подлежат 494 жени.



Фиг. 23 Наличие на преждевременно пукнат околоплоден мехур при различните видове двуплодна бременност

Разгледахме последни данни от проучване, публикувано през 2016г. върху близо 600 бременни жени с едноплодна и двуплодна бременност. Става ясно, че има тенденция околоплодният мехур при ДБ спонтанно да се пука в по-късен гестационен срок от ЕБ, латентният период до отключване на родова дейност е по-къс и е по-малко вероятно ДБ да се усложни с хориоамнионит или отлепване на плацентата (172).

Изучавайки детайлно проучването, решихме да изследваме какви ще бъдат стойностите на левкоцитите при жените с ППОМ и дали ще имат повишен риск от развитие на хориоамнионит. По време на бременност, броят на левкоцитите се повишава физиологично, основно за сметка на гранулоцитите. Няма проучвания определящи референтните стойности на левкоцитите по време на двуплодна бременност. За горна граница сме възприели стойността, приета за норма в Европейските страни – $15 \times 10^9/l$ (173). Взимането на кръв при нашите пациентки

е направено непосредствено при постъпването. На Табл.16 са описани данните, които сочат, че при 4.9% от преждевременно родилите жени със запазен околоплоден мехур (ЗОМ) се установяват левкоцити над 15, а при жените с ППОМ само при 3.4% има повишени левкоцити. Не се установи статистически значима разлика в изследваните групи пациентки ($\chi^2=2.037$, $p=0.003$). Тъй като в нашето проучване установихме незначителен брой жени с ДБ и левкоцити над 15, които да са с ППОМ, бихме могли да заключим, че високите стойности на левкоцитите нямат самостоятелно влияние върху ППОМ.

Табл. 16 Разпределение на преждевременно родилите пациентки без ППОМ и с ППОМ в зависимост от стойностите на левкоцитите

Признак	Левкоцити <math><10 \times 10^9/l</math>		Левкоцити 10-15x10 ⁹ /л		Левкоцити >15x10 ⁹ /л		Общо	
	Брой (n)	Процент (%)	Брой (n)	Процент (%)	Брой (n)	Процент (%)	Брой (n)	Процент (%)
ЗОМ	160	41.5	95	24.6	19	4.9	274	71
ППОМ	47	12.2	52	13.5	13	3.4	112	29
Общо	207	53.6	147	38.1	32	8.3	386	100

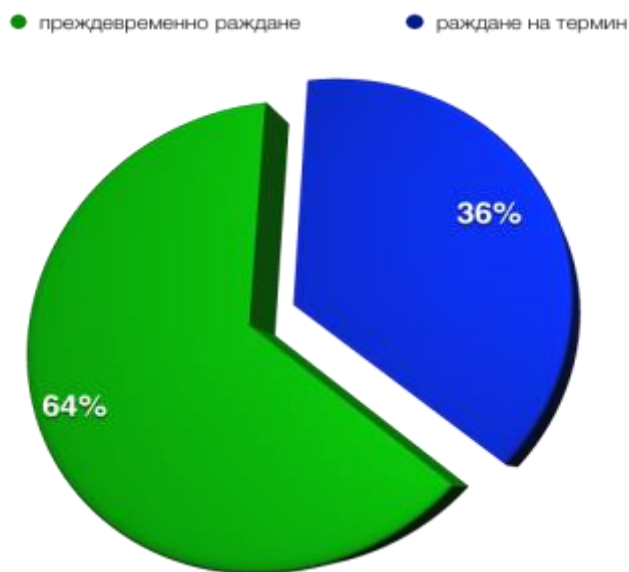
ЗАКЛЮЧЕНИЯ

- Честотата на ППОМ при двуплодна бременост е по-висока, сравнено с едноплодна бременност, като най-често се среща при монохориална биамниална двуплодна бременност.
- Пациентки с ППОМ се профилактират с антибиотици, независимо от наличието или липса на левкоцитоза.

V.2.1.6. Преждевременно раждане (ПР)

V.2.1.6.1. Честота на преждевременното раждане при двуплодна бременност

Ние изследвахме каква е честотата на преждевременното раждане (преди навършена 37 г.с.) сред нашите пациентки с ДБ и установихме, че при 359 жени от 562 общо е имало ПР, което представлява 63.8% (Фиг.24).



Фиг. 24 Преждевременно раждане при двуплодна бременност

Честотата на ПР през последните десетилетия значително се е покачила, но това не е задължително да бъде негативна тенденция, защото неонатологичните грижи са много напреднали и честотата на неонаталната смърт се е понижила (174). Според множество автори, състоянието на плодовете при едноплодна бременност и двуплодна бременност, родени в еднакъв гестационен срок, е сравнимо. Може причините за възникването на преждевременното раждане да са различни, но неонатологичният изход е сходен (175).

Нашите резултати показват малко по-висок процент на ПР при ДБ, спрямо всички източници от литературната справка, която проведохме. Процентът при тях варира от 52% до 61% (176,177). За обяснение на изключително високият процент на ПР при ДБ, спрямо ЕБ можем да изтъкнем, че в СБАЛАГ “Майчин дом” се концентрират почти всички комплицирани случаи на двуплодна бременност, в това число и двуплодните бременности с висок риск от преждевременно раждане. Според нас, друга причина за този висок процент би могло да бъде липсата на общ за страната протокол за оптимално време на родоразрешение при ДБ и съответно повече ятрогенно прематурни ДБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Установява се висок процент на преждевременно раждане, както от спецификата на двуплодната бременност, така също вероятно свързан с

превеждане на рискови пациентки за преждевременно раждане от цялата страна и липса на общ за страната протокол за оптимално време на родоразрешение.

V.2.1.6.2. Разпределение на пациентките с преждевременно раждане в зависимост от вида на двуплодната бременност

Решихме да разгледаме по-детайлно разпределението на ПР сред пациентките и ги разделихме на три групи в зависимост от вида на ДБ. При бихориати биамниоти се установи, че ПР е настъпило при 303 пациентки от общо 494 жени (61.33%). При монохориати биамниоти ПР се е наблюдавало при 50 жени от общо 61 жени (81.96%), а при монохориати моноамниоти при 6 жени от общо 7 или 85.71% (Фиг.25).



Фиг. 25 Разпределение на преждевременно родилите пациентки при различните видове двуплодна бременност

Получените от нас данни абсолютно доказват, че най-рискови за преждевременно раждане са Моно/Моно ДБ. При Моно/Би ДБ също процентът на ПР е изключително висок и те са силно рискови. Най-нисък е риска при Би/Би ДБ, който съставлява малко над 60%, но това всъщност означава, че всяка втора жена с такава бременност ще роди преждевременно.

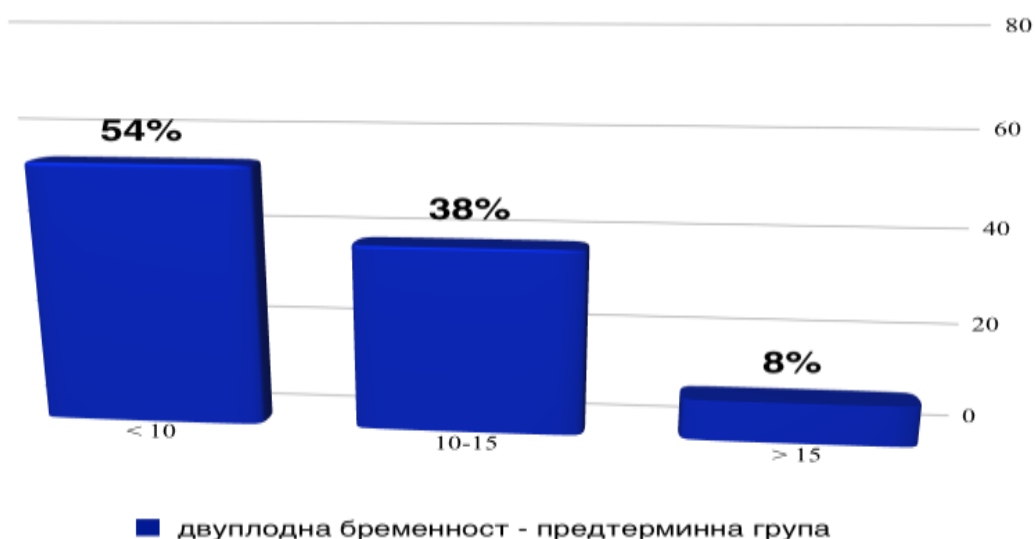
V.2.1.6.3. Влияние на стойностите на левкоцитите върху честотата на преждевременно раждане. Сравнителен анализ между двуплодна и едноплодна бременност.

Инфекциите и последващият възпалителен отговор се смятат за основна причина за преждевременно раждане. Инфекциозните агенти, молекулярният механизъм и имунните пътища, които биха обяснили патогенезата на преждевременното раждане, остават все още не изяснени (178).

➤ Двуплодна бременност

За да изследваме средните стойности на левкоцитите при жени на термин и жени, родили преждевременно, разделихме пациентките на следните групи: предтерминна група (386 жени) и терминна група (176 жени). При предтерминната група установихме, че средната стойност на левкоцитите е $10.29 \times 10^9/l$, а при терминната група е $8.9 \times 10^9/l$, което е статистически значима разлика при анализа на двата параметъра ($p < 0.05$).

В предтерминната група на ДБ с най-голям процент са пациентките с левкоцити под $10 \times 10^9/l$. Те съставляват 54% от всички пациентки ($n=207$ жени). Сравнително голям процент са и пациентките с брой на левкоцитите $10-15 \times 10^9/l$ – 38% (147 жени). Най-малък е дялът на пациентките с левкоцити над $15 \times 10^9/l$ – 8% (32 жени). Описаните данни са представени на Фиг.26.



Фиг. 26 Разпределение на предтерминните пациентки с двуплодна бременност според броя на левкоцитите

При терминната група с ДБ разпределението на пациентките е както следва: при 76% (n=133) от жените левкоцитите са под $10 \times 10^9/l$, при 22% (n=38) стойностите на левкоцитите са между $10-15 \times 10^9/l$ и при само 2% (n=3) от жените левкоцитите са над $15 \times 10^9/l$ (Фиг.27).



Фиг. 27 Разпределение на терминната група пациентки с двуплодна бременност според броя на левкоцитите

Прави впечатление, че при ДБ и предтерминната група разпределението на левкоцитите се различава от това при терминната група. В предтерминната група се наблюдават по-високи проценти на стойностите на левкоцитите при стойностите $10-15 \times 10^9/l$ и при $>15 \times 10^9/l$. В терминната група е най-голям дялът на жените със стойности на левкоцитите под $10 \times 10^9/l$. От тези резултати можем да заключим, че повишените стойности на левкоцити при бременните жени с двуплодна бременност са свързани с преждевременно раждане.

➤ Едноплодна бременност

Извършихме сравнителен анализ с данните за едноплодна бременност. Там пациентките също са разделени на две групи: предтерминна група и терминна група. В предтерминната група на ЕБ най-много пациентки има с левкоцити между $10-15 \times 10^9/l$, които съставляват 59% от пациентките (n=218). Следват пациентките с левкоцити над $15 \times 10^9/l$ – 33%(n=121). Минимален брой пациентки само 8% (n=29) са със стойности под $10 \times 10^9/l$ (Фиг.28).



Фиг. 28 Разпределение на предтерминните пациентки с едноплодна бременност според броя на левкоцитите

В терминната група на ЕБ отново се наблюдават най-много пациентки с левкоцити между $10-15 \times 10^9/l$ – 56% (n=205). Пациентките с левкоцити под $10 \times 10^9/l$ са 38% и най-малко пациентки има с левкоцити над $15 \times 10^9/l$ – 6% (n=23). Описаните данни се проследяват на Фиг.29.



Фиг. 29 Разпределение на терминната група пациентки с едноплодна бременност според броя на левкоцитите

Горната граница на левкоцитите по време на бременност е дискусативен въпрос, тъй като в редица проучвания се взимат по-високи стойности на левкоцитите за

норма при тенденция за повишаване с напредване гестационния срок на бременността: в първи триместър $5.7-13.6 \times 10^9/l$, във втори триместър $5.6-13.6 \times 10^9/l$, а в трети триместър $5.9-16.9 \times 10^9/l$ (179). Но въпреки това смятаме, че изследването на левкоцитите е важно, защото има множество данни, които показват ролята на имунните клетки за започване на раждането чрез синтез на про-инфламаторни фактори (180). Това доказва, че изследването на броя на левкоцитите и тяхната динамика е основен елемент в алгоритъма за диагноза и лечение на преждевременно раждане.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Завишените стойности на левкоцитите не се явяват самостоятелен предиктор за преждевременно раждане при двуплодна бременност и значението на левкоцитите следва да се обсъжда в комбинация с другите маркери за възпалителен процес.

V.2.1.6.4. Влияние на придружаващите заболявания върху преждевременното раждане при двуплодна бременност

При изучаване на пациентките с двуплодна бременност, включени в нашето проучване се натъкнахме на най-разнообразна палитра от придружаващи заболявания. Техният брой надвишава 30 и затова подбрахме най-често срещаните сред нашите пациентки. Най-много пациентки сме наблюдавали с Тиреоидит на Хашимото ($n=28$), миопия ($n=20$), вродена тромбофилия ($n=12$), артериална хипертония ($n=11$) и нефролитиаза ($n=9$). Пациентките, които са били без придружаващи заболявания са 468 и при търсене на връзка между придружаващите заболявания и преждевременно раждане не се установи статистически значима такава между двата параметъра ($p=0.606$). Гестационният срок на раждане при жените с придружаващи заболявания и тези без придружаващи заболяване е много близък, въпреки че е преди 37 г.с. Но ни направи впечатление, че при всички придружаващи заболявания, раждането е било преждевременно. Описаните данни се онагледяват на Табл.17.

Табл. 17 Влияние на придружаващите заболявания върху преждевременното раждане

Придружаващи заболявания	Брой	Средно (в г.с.)	Стандартно отклонение (SD) в дни	Стандартна грешка в дни	95% Доверителен интервал (95%CI)	
					долна граница в дни	горна граница в дни
Няма	468	35+2	19.026	0.879	246.20	249.66
Тиреоидит на Хашимото	28	34+6	20.139	3.806	236.73	252.34
Миопия	20	35+3	19.015	4.252	239.35	257.15
Вродена тромбофилия	12	36+3	10.109	2.918	248.58	261.42
Артериална хипертония	11	35+4	18.021	5.434	237.08	261.29
Нефролитиаза	9	36+3	16.809	5.603	242.52	268.36
β-таласемия	5	35+1	24.773	11.061	216.09	277.51
Хипотиреоидизъм	5	33+4	16.483	7.372	215.33	256.27
Пролапс на митрална клапа	4	36+0	10.661	5.331	235.54	269.46
Общо	562	35+2	18.865	0.796	246.42	249.55

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- От придружаващите заболявания единствено при артериална хипертония и заболявания на щитовидната жлеза се установи пряка взаимовръзка с преждевременно родоразрешение.

ИЗВОДИ

- ❖ Честотата на гестационен диабет, прееклампися, анемични състояния по време на бременността е по-висока при двуплодна бременност в сравнение с едноплодна бременност.
- ❖ Най-висока е честотата на ППОМ при монохориална биамниална двуплодна бременност, сравнено с бихориална двуплодна и с едноплодна бременност.

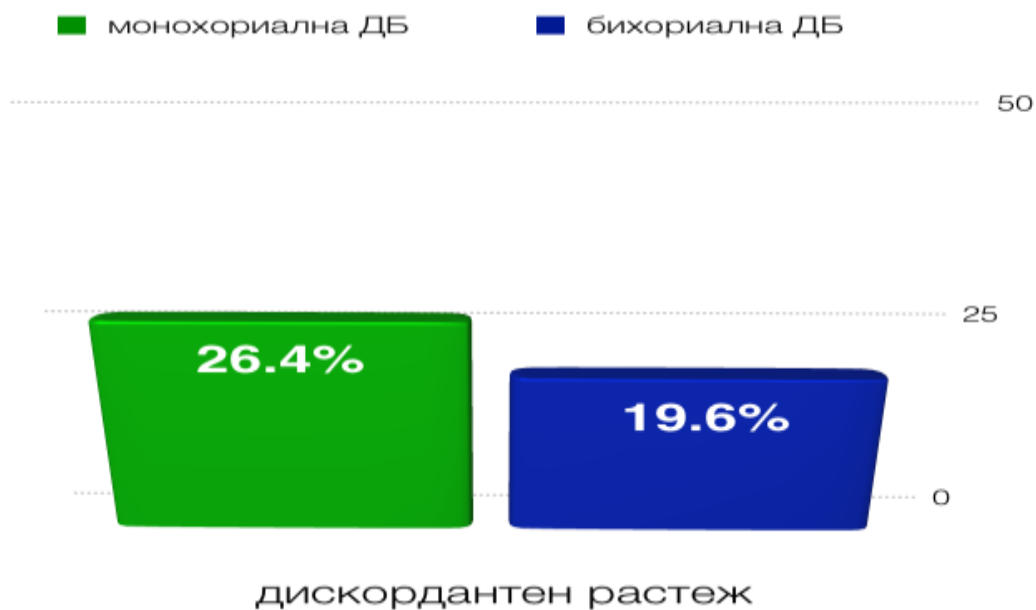
- ❖ Преждевременното раждане е по-често при двуплодна бременност, сравнено с едноплодна.
- ❖ Завишените стойности на левкоцитите не се явяват самостоятелен рисков фактор за преждеременно раждане при двуплодна бременност.

V.2.2. Специфични усложнения при ДБ

V.2.2.1. Дискордантен растеж на близнаците

Изследвахме растежа на плодовете с цел да установим честотата на дискордантния растеж и да анализираме проявата му при бихориална и монохориална ДБ. За целта бе извършено ултразвуково изследване на всички 562 пациентки. При ултразвуковото изследване, когато и двата плода са с по-малко от очакваното тегло, говорим за малки за гестационната възраст плодове. Когато разликата в теглото на двата плода е повече от 20%, се касае за дискордантен растеж на близнаците (75).

Според формулата за изчисление на дискордантен фетален растеж установихме, че от общо изследвани 562 жени с ДБ, при 118 пациентки е имало дискордантен растеж. При 97 от случаите с дискордантен растеж, бременността е била бихориална биамниална ДБ, при 21 от жените - монохориална биамниална ДБ. За да можем да оценим единствено дискордантния растеж при близнаците, решихме да изключим случаите на ФФТС от изчисленията и затова за последваща статистическа обработка останаха 18 пациентки с монохориална ДБ. Повечето автори твърдят, че хориалността има отношение към дискордантния растеж. Нашите резултати сочат, че при монохориати дискордантен растеж се среща значително по-често в 26.4%, сравнено с бихориати (19.6%), както сочат данните на Фиг.30. Но все пак разликата не е толкова изразена, както сочат проучванията на Gonzalez-Quintero. Този колектив от автори твърди, че дискордантен фетален растеж се наблюдава 2 пъти по-често при монохориална ДБ, сравнено с бихориална ДБ (115).



Фиг. 30 Дискордантен растеж при бихориална и монохориална двуплодна бременност

Множество автори потвърждават нашите резултати, че дискордантният фетален растеж се среща по-често при монохориати. Свързват това усложнение на бременността с по-висока заболяемост на плодовете. При наличие на тежка дискордантност (> 25% разлика в очакваното тегло) установяват малко тегло на плацентата и аномалии на пъпната връв (181).

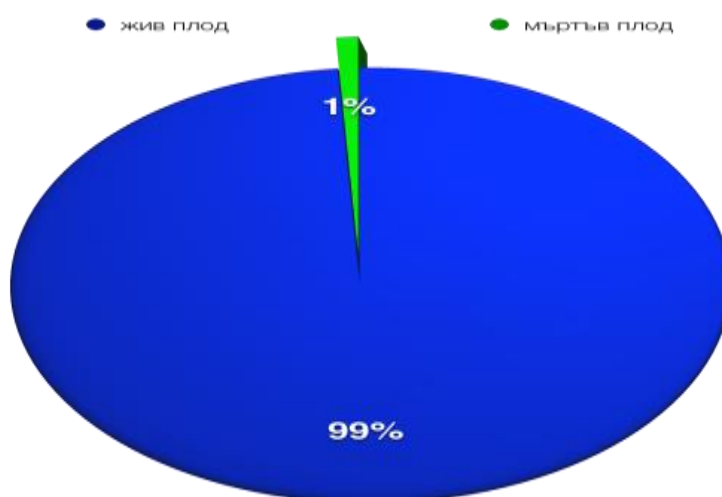
Според Miller и съав. при около 16% от двуплодните бременности се наблюдава дискордантен фетален растеж от поне 20% разлика в очакваното тегло. Според тях, дискордантният растеж се свързва с по-висока неонатална заболяемост и смъртност, която се проявява по-често при покачване на процента на дискордантност. Те обобщават, че няма създадени протоколи за оптимално проследяване на бременността при поставяне на такава диагноза и няма препоръки за оптимално време на родоразрешение (182,183).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Дискордантен фетален растеж се наблюдава по-често при монохориална биамниална двуплодна бременност, сравнено с бихориална биамниална двуплодна бременност.

V.2.2.2. Интраутеринна смърт на единия плод

Данните в нашето проучване показват, че смърт на единия плод се е наблюдавала при 12 плода от общо изследвани 1124 плода на 562 жени с ДБ, като при нито една бременност не сме установили смърт и на двата плода при спазване на критериите за включване в проучването. Установихме интраутеринна смърт на първи плод при 3 бременни и на втори плод при 9 жени. Това съставлява 1.06% от всички плодове (Фиг.31).



Фиг. 31 Интраутеринна смърт на единия плод

Честотата на интраутеринната смърт на единия плод при ДБ в литературата варира в доста широк диапазон от 0.5% до 6.8% (109,110,111,12).

От разгледаните 12 случая на интраутеринна смърт на плода установихме, че при 7 от жените забременяването е станало чрез асистиран репродуктивни технологии. При половината пациентки се установи наличие на неспецифични за двуплодната бременност усложнения – прееклампсия, тежък анемичен синдром и гестационен диабет. Само 2 от пациентките са с монохориална биамниална ДБ. При тези две пациентки, етиологията е пряко свързана с бременността, поради диагностициран ФФТС. Останалите 4 жени остават с неясна етиология относно причината за интраутеринна смърт на плода, тъй като са бихориални биамниални двуплодни бременности и липсват придружаващи заболявания при бременната. При монохориална ДБ винаги има съдови анастомози, смъртта на единия плод значително покачва възможността за смърт и на втория плод. Ако вторият плод

оцелее, при 20-40% се наблюдават неврологични поражения (184). Докато при бихориална биамниална ДБ, смъртта на единия плод не оказва значително влияние върху развитието на другия плод (111). Интерес представлява проучване, извършено в Австрия, където изучават неврологичното състояние на оцелелия близник при монохориална ДБ след интраутеринна смърт на другия плод. Извършват фетален ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) на оцелелия близник и търсят мозъчни лезии, като се опитват да намерят корелация между лезиите и дългосрочната неврологична прогноза на оцелелия плод. Изследват детайлно 11 монохориални ДБ след интраутеринна смърт на единия плод и провеждат на всички оцелели плодове ЯМР, а също така реализират дългосрочно проследяване на неврологичния статус. Като заключение се смята, че оцелелият плод има висока честота на мозъчни лезии. Всички плодове без наличие на мозъчни лезии на ЯМР показват нормално неврологично развитие, но само един от всеки трети плод с патологични мозъчни лезии има последващ нормален неврологичен статус (186).

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

- В половината от случаите, причината за интраутеринна смърт на единия плод е в усложнения на бременността, неспецифични за двуплодна бременност.
- В останалата половина от случаите, причината е фето-фетален трансфузионен синдром или неясна етиология.

V.2.2.3. Фето-фетален трансфузионен синдром (ФФТС)

В нашето проучване наблюдавахме общо 8 жени с ФФТС, което от общия брой пациентки съставлява 1.42%, а от монохориалните бременности (61 жени) съставлява 13.11%.

Средният гестационен срок на родоразрешение при жените с ФФТС е 31+0 г.с. и той се различава от общо изчисления от нас срок на раждане при двуплодна бременност (35+3 г.с.). Установи се статистически значима разлика ($p=0.000$). При всички пациентки е извършено преждевременно родоразрешение. Прави впечатление, че всички бременности, усложнени с ФФТС са спонтанно възникнали.

Честотата на ФФТС не е напълно уточнена в литературата, тъй като при монохориална бременност в първата половина на бременността може да се наблюдава загуба на плод, а всъщност тези плодове да са загинали поради недиагностициран ранен ФФТС (85). Въпреки, че ФФТС се наблюдава по-често във втората половина на бременността, ако честотата се изчислява по тези данни или на база живородени деца, няма да бъде съвсем екзактно. Според повечето автори честотата на ФФТС варира от 1:40 до 1:60 двуплодни бременности (187,188,189,190). Монохориалните ДБ се усложняват с ФФТС в 9-15% от случаите (85,188). Докато при моноамниалните може да се наблюдава в 6% от бременностите (191). Ven-Ami и съав. провеждат проучване върху 284 спонтанно възникнали монохориални биамниални ДБ и 43 монохориални биамниални ДБ след IVF. Авторите достигат до заключение, че ФФТС се среща по-рядко в групата на жените, забременяли след IVF – 2%, сравнено с групата на спонтанно забременялите пациентки - 13% (192), както сочат са и нашите резултати. Според повечето автори срокът, в който се родоразрешават ДБ, усложнени с ФФТС, е сигнификантно по-ранен отколкото при неусложнени Моно/Би ДБ (190).

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

- Честотата на ФФТС съвпада със световните тенденции, като се наблюдава само при спонтанно възникнали монохориални моноамниални двуплодни бременности.
- Срокът на родоразрешение при ФФТС е сигнификантно по-ранен.

ИЗВОДИ

- ❖ Дискордантен фетален растеж се среща по-често при монохориална двуплодна бременност, сравнено с бихориална двуплодна бременност.
- ❖ Интраутеринната смърт на единия плод се дължи както на усложнения на бременността, неспецифични за двуплодна бременност, така и на специфични усложнения като ФФТС, но в част от случаите етиологията остава неясна.
- ❖ ФФТС наблюдаваме само при спонтанни двуплодни бременности, като гестационният срок на родоразрешение е сигнификантно по-ранен.

**V.3. ПРЕДИКЦИЯ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РАЖДАНЕ.
ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА ТЕСТ ЗА
ФЕТАЛЕН ФИБРОНЕКТИН (ФФН), ПРИ ИЗМЕРВАНЕ НА
ДЪЛЖИНАТА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА (ДМШ) ЧРЕЗ УЛТРАЗВУК И
ПРИ СЪЧЕТАНИЕ НА ДВАТА МЕТОДА**

V.3.1. Определяне на риска от преждевременно раждане чрез провеждане на тест за ФФН

Тестът за фетален фибронектин е извършен при 100 жени с двуплодна бременност и резултатите са сравнени с 206 едноплодни бременности. Тестът е извършван чрез взимане на влагалищен секрет от заден влагалищен свод. Резултатът от теста става ясен след максимум 10 минути. В проучването са включени пациентки след получаване на тяхното информирано съгласие.

V.3.1.1. Разпределение според симптоматиката за преждевременно раждане и възрастта

Двете основни групи пациентки са подразделени на 2 подгрупи: симптомна (при ДБ – 60 жени, при ЕД – 102 жени) и асимптомна подгрупа (при ДБ - 40 жени, при ЕБ – 104 жени). В симптомна подгрупа попадат пациентки с наличие на някои от признаците на преждевременно раждане: наличие на маточни контракции на 5-10 минути, траещи по 25-30 секунди, със субективно усещане за болки в кръста и коремната област, промени в цервикалния статус: скъсяване на маточната шийка над 40% или разширение на маточната шийка: между 1,5-3 см. В асимптомната група попадат пациентки без признаци на преждевременно раждане.

➤ **Двуплодна бременност**

При бременните жени с ДБ се установява, че асимптомните жени са значително повече от симптомните във всички възрастови групи, единствено над 41-годишна възраст има само симптомни пациентки (Фиг.32).



Фиг. 32 Възрастова характеристика на пациентките с ДБ, при които е проведен тест за фибронектин в двете изследвани групи

➤ Едноплодна бременност

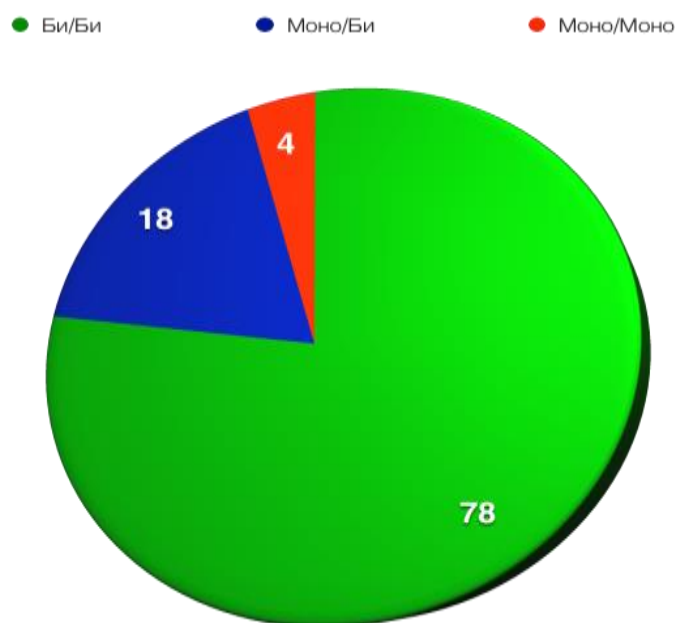
При бременните с ЕБ без клинична симптоматика, най-голям брой са в групата 31-35 год., докато в групата с клинична симптоматика се наблюдават по-високи проценти на пациентките във възрастта 26-30 год. (Фиг.33).



Фиг. 33 Разпределение на пациентките с едноплодна бременност и приложен тест за ФФН в отделните възрастови групи според наличие на симптоматика на преждевременно раждане

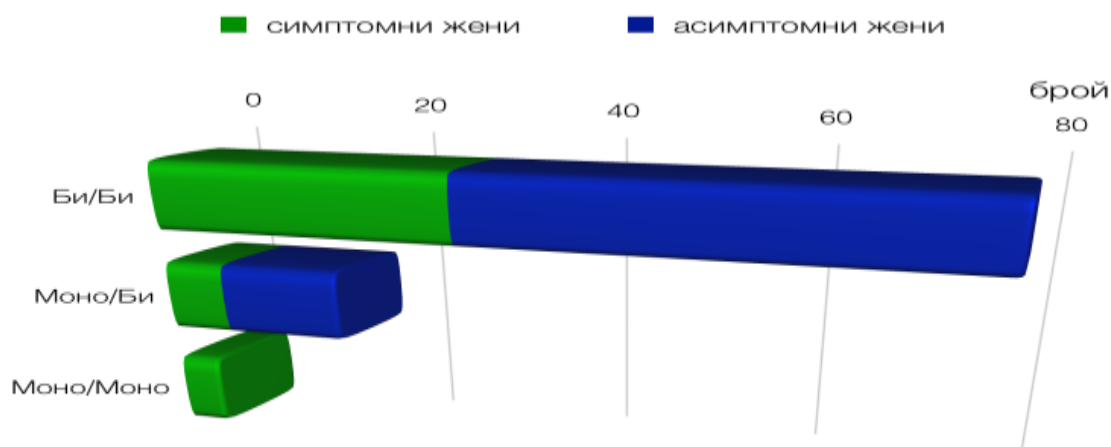
V.3.1.2. Разпределение според вида на двуплодната бременност

Разгледахме какво е съотношението на пациентките с извършен тест за ФФН и ДБ, в зависимост от хориалността и амниалността на двуплодната бременност. При 78 жени установихме бихориална биамниална ДБ, при 18 от изследваните жени се установи монохориална биамниална ДБ и при 4 жени наблюдавахме монохориална моноамниална двуплодна бременност. Резултатите абсолютно кореспондират с честотата на видовете ДБ. Описаните данни могат да се видят на Фиг.34.



Фиг. 34 Разпределение на жените с ФФН тест в зависимост от хориалността и амниалността

Разгледахме какъв е броят на симптомните и асимптомните пациентки от всеки вид ДБ. При Би/Би - асимптомните пациентки са 48, а симптомните са 30. При Моно/Би - асимптомните пациентки са 12, а симптомните – 6. Единствено в групата на Моно/Моно има само симптомни пациентки, но в тази група има само 4 пациентки. При Би/Би и Моно/Би двуплодни бременности установихме, че има значително повече асимптомни от симптомни пациентки (Фиг.35).



Фиг. 35 Разпределение на жените с ФФН тест в зависимост от хориалността и амниалността и наличието на симптоматика на преждевременно раждане

V.3.1.3. Разпределение според гестационната седмица

➤ Двуплодна бременност

Пациентките отново разделихме на 2 подгрупи: асимптомни и симптомни. Общо средната гестационна възраст на пациентките с ДБ и извършвн ФФН тест е 30+1 г.с. Средната гестационна седмица на симптомните пациентки е 29+3 г.с., а на симптомната група пациентки е 30+4 г.с. Не се установява значима разлика между двете подгрупи.

➤ Едноплодна бременност

Пациентките са разделени на 2 подгрупи: асимптомни и симптомни. Общо средната гестационна възраст на пациентките с ЕБ и извършен ФФН тест е 30+6 г.с. Средна гестационна възраст на симптомните пациентки е 29+6 г.с., а на симптомната група е 30+2 г.с. Няма разлика между двете подгрупи по този показател.

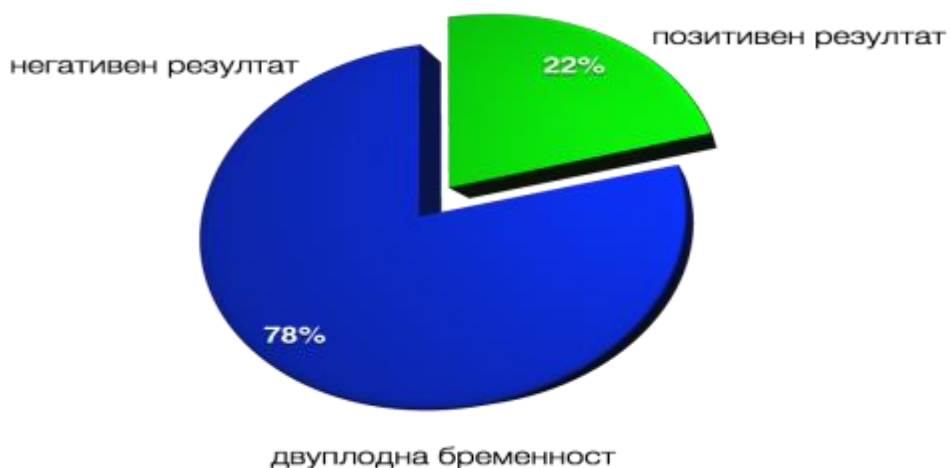
При сравнителния анализ между двете основни групи на ДБ и ЕБ, също не се установи значима разлика в изследвания показател гестационна възраст.

V.3.1.4. Зависимост на ФФН тест от различни фактори. Определяне прогностичната стойност на ФФН теста при двуплодна бременност.

Сравняване на резултатите с едноплодна бременност.

➤ Двуплодна бременност

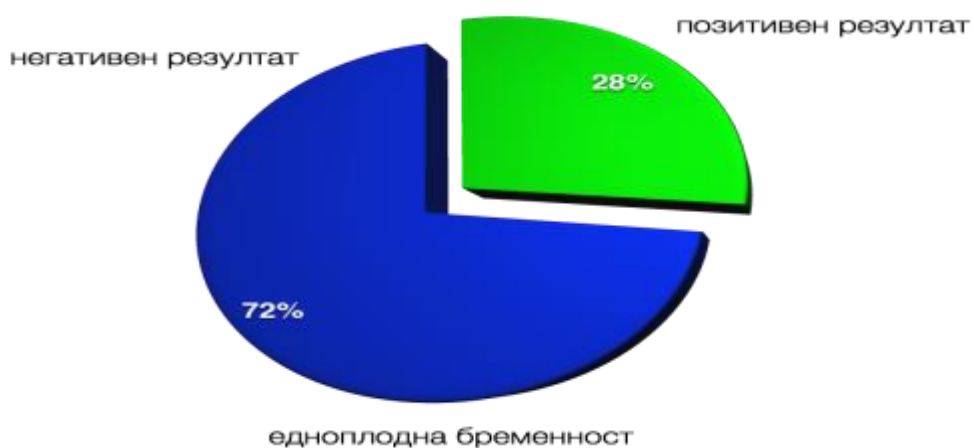
От всички пациентки с ДБ и извършен ФФН тест (100), при 22 жени се отчете позитивен резултат от теста (22%), което означава, че тези пациентки имат висок риск от преждевременно раждане. При 78 жени или 78% се регистрира негативен резултат, съответно имат нисък риск да родят преждевременно (Фиг.36).



Фиг. 36 Разпределение на жените с ДБ и ФФН тест в зависимост от резултата от теста

➤ Едноплодна бременност

При разглеждане данните на 206 жени с едноплодна бременност, се установи, че при 28% от жените ФФН тестът се е позитивирал, а при останалите 72% резултатът от теста е бил негативен (Фиг.37).



Фиг. 37 Разпределение на жените с ЕБ и ФФН тест в зависимост от резултата от теста

Получените резултати при едноплодна и двуплодна бременност са сходни, процентното разпределение на пациентките е почти идентично.

V.3.1.4.1. Резултат от ФФН тест, в зависимост от наличие на симптоматика

➤ Двуплодна бременност

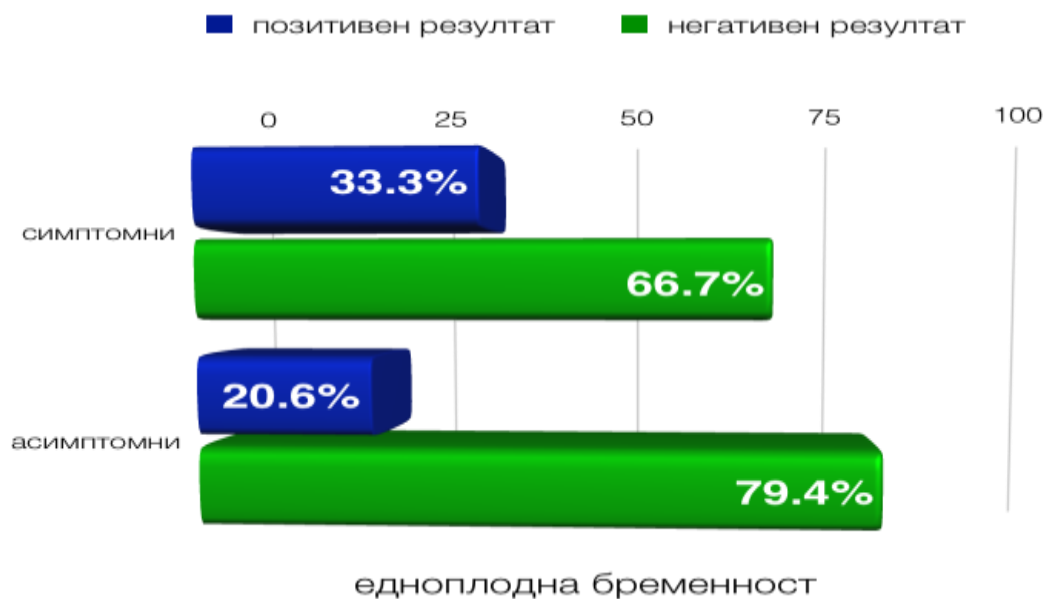
Процентът на позитивни резултати е значително различен в двете изследвани групи в зависимост от наличието или отсъствието на симптоми на преждевременно раждане. Жените с клинични симптоми имат по-висок процент на позитивните тестове. При 19.3% пациентки от асимптомната група имаме отчетен позитивен резултат от теста. В групата на симптомните пациентки този процент е значително по-висок 26.3% (Фиг.38).



Фиг. 38 Разпределение на жените с ДБ и ФФН тест в зависимост от резултата от теста и наличие или отсъствие на симптоматика на ПР

➤ Едноплодна бременност

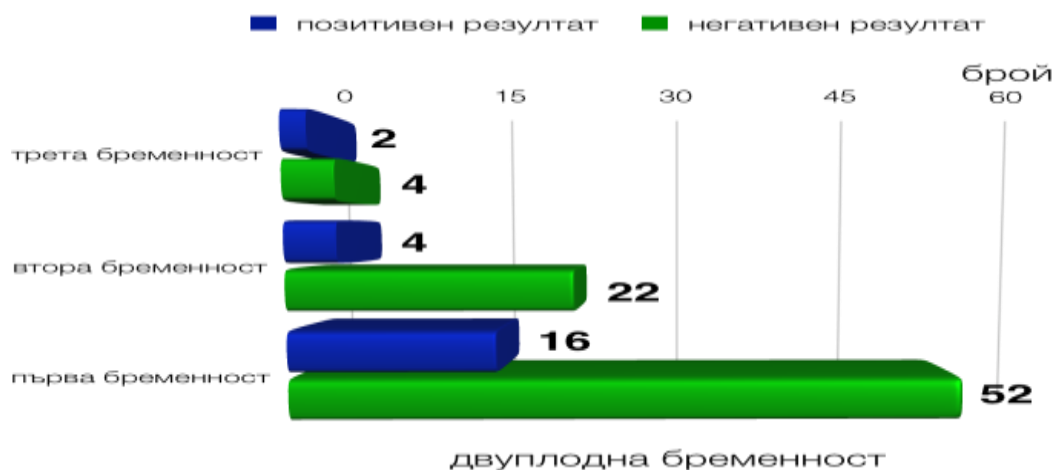
Процентът на позитивни и негативни резултати търпи значителна разлика в двете групи в зависимост от наличието или отсъствие на симптоми за преждевременно раждане. Жените с клинични симптоми имат по-висок процент на позитивните тестове. При 20.6% (n=21) пациентки от асимптомната група се наблюдава позитивен резултат. В групата с клинична картина този брой е значително по-голям – 33.3% (n=35). Описаните данни са посочени на Фиг.39.



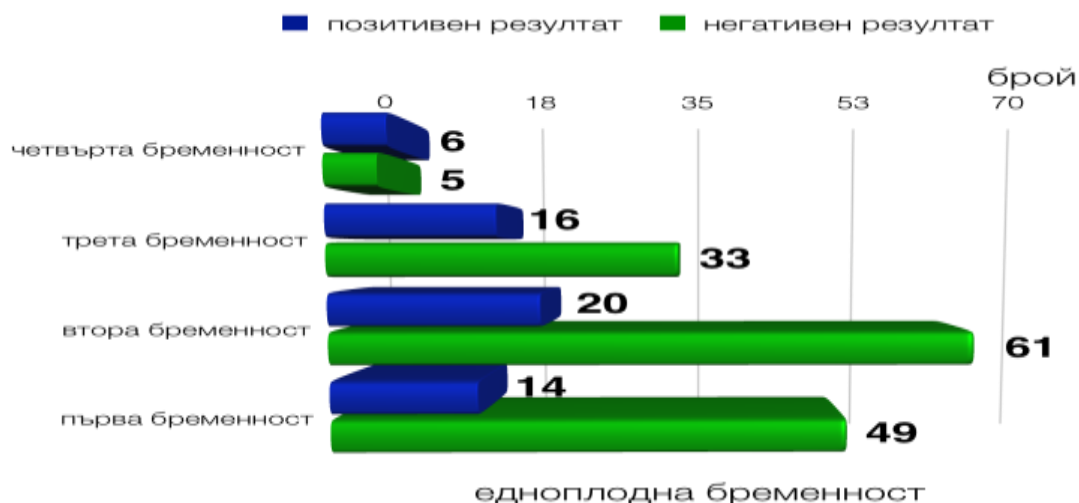
Фиг. 39 Разпределение на жените с ЕБ и ФФН тест в зависимост от резултата от теста и наличие или отсъствие на симптоматика на ПР

V.3.1.4.2. Поредност на бременността и резултат от ФФН тест

Извършихме сравнителен анализ относно поредността на бременността между едноплодна и двуплодна бременност. Съществено различие е, че при ДБ не сме наблюдавали четвърта поредност на бременността. Най-много негативни резултати при ДБ са отчетени при първа бременност (Фиг.40), докато при ЕБ най-много пациентки с негативен резултат се наблюдават при втора бременност (Фиг.41).



Фиг. 40 Разпределение на жените с ДБ, в зависимост от поредността на бременността и резултата от теста

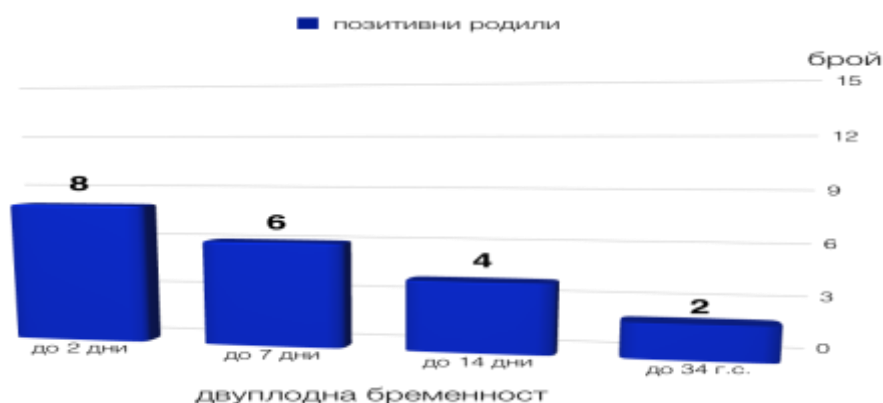


Фиг. 41 Разпределение на жените с ЕБ, в зависимост от поредността на бременността и резултата от теста

V.3.1.4.3. Честота на родилите пациентки, в зависимост от резултата от ФФН тест

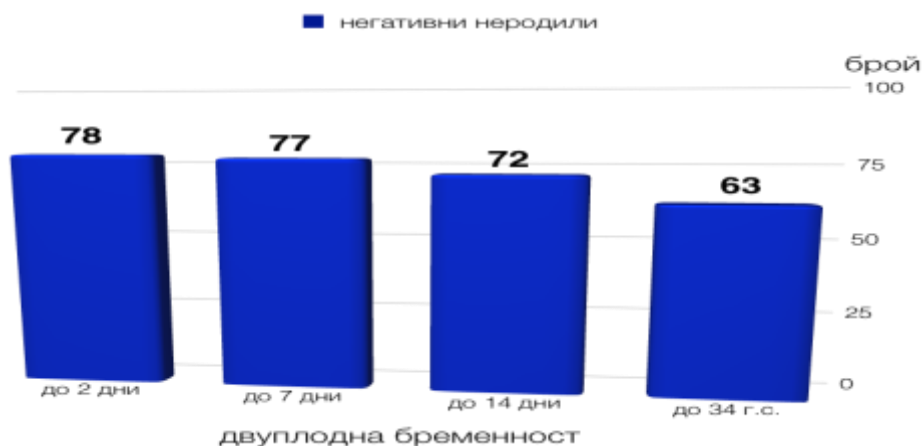
➤ Двуплодна бременност

От всички 22 позитивни пациентки, раждане до 2 дни е настъпило при 36.3% (n=8). До 7-ми ден раждане е наблюдавано при 27.2% от жените (n=6), до 14-ти ден при 18.1% от жените (n=4), докато до 34 г.с. при 9.0% от пациентките (n=2). От общо 22 позитивни пациентки, раждане до 34 г.с. е настъпило при 20 жени (90.9%) и само 2 жени са родили след 34 г.с. (9.1%) - Фиг.42.



Фиг. 42 Пациентки с позитивен резултат от ФФН тест, родили до 2 дни, до 7 дни, до 14 дни и до 34 г.с.

При пациентките с негативен резултат от теста се установи, че до 2 дни нито една жена не е родила, до 7-ми ден са родили 1.28% от жените (n=1), до 14-ти ден е настъпило раждане при 7.69% (n=6), а до 34 г.с. - 19.2% от жените са родили (n=15). Данните са посочени на Фиг.43.



Фиг. 43 Пациентки с негативен резултат от ФФН тест, неродили до 2 дни, до 7 дни, до 14 дни и до 34 г.с.

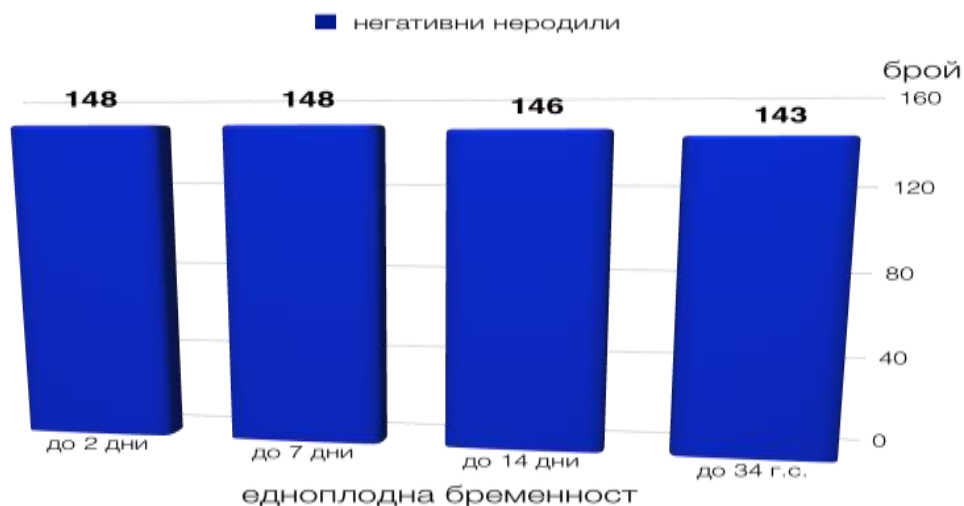
➤ Едноплодна бременност

От всички 56 позитивни пациентки, до 48-мия час са родили 4% (n=2). До 7-ми ден, раждане се наблюдава при 11% жени (n=6), до 14-ти ден - при 14% (n=8), а до 34 г.с. - при 25% от жените (n=14). Данните се проследяват на Фиг.44.



Фиг. 44 Жени с позитивен резултат, родили до 2 дни, до 7 дни, до 14 дни, до 34г.с.

При негативните резултати от теста наблюдаваме: от всички 148 пациентки - при нито една не е родила до 48-мия час и до 7-мия ден. До 14-тия ден се отчетоха 2 родили пациентки (1%), а до 34 г.с. – 5 родили пациентки (3%). Резултатите са представени на Фиг.45.



Фиг. 45 Жени с негативен резултат от ФФН тест, неродили до 2 дни, до 7 дни, до 14 дни и до 34г.с.

V.3.1.4.4. Среден интервал на настъпване на раждането при двуплодна бременност след ФФН тест

➤ Негативен резултат от теста

Средният интервал от провеждане на теста за ФФН при негативните пациентки до раждането е 34.38 дни. При оценка на интервала прави впечатление, че при 91.03% от жените с негативен резултат, раждането е настъпило след повече от 14 дни. Нито едно раждане не е настъпило до 48-мия час, до 7-мия ден след теста са родили 1.28% от жените, а до 14-ти ден са родили 7.69%. До 34 г.с. са родили 28.2% от жените, а след 34 г.с. са родили 71.7% от жените. Тези резултати сочат, че предиктивната стойност на теста е отлична за по-къс интервал от време (7-14 дни) и задоволителна за по-дълъг период от време (34 г.с.).

➤ Позитивен резултат от теста

При позитивните пациентки, средният интервал между извършването на теста и раждането е 10.72 дни. До 2 дни са родили 36.3% от жените, до 7-мия ден е настъпило раждане при 27.2% от всички позитивни пациентки. До 14-тия ден след теста са родили също 18.1%, а до 34 г.с. – 9.0%. Сумарно до 34 г.с. са родили

90.9% от жените, а след 34 г.с. само 9.1%. Тези резултати отново потвърждават, че предиктивната стойност за теста, както при негативните, така и при позитивните пациентки, е най-добра при интервал до 14-тия ден.

V.3.1.4.5. Чувствителност, специфичност и предиктивна стойност на ФФН тест

На следващата Табл.18 могат да се проследят данните относно статистическите показатели.

Табл. 18 Чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна стойност на ФФН тест при двуплодна бременност

Статистически показатели	Value (Стойност)		
	до 7 ден	до 14 ден	до 34 г.с.
Чувствителност	63.64%	81.82%	90.91%
Специфичност	98.72%	92.31%	80.77%
PLR	49.64	10.64	4.73
NLR	0.37	0.20	0.11
Позитивна предиктивна стойност	93.33%	75.00%	57.14%
Негативна предиктивна стойност	90.59%	94.74%	96.92%

Чувствителността или вероятността позитивният тест да е наистина предиктивен за преждевременно раждане (истинска позитивна стойност) до 7-ми ден е задоволителна, като в следващите изследвани интервали увеличава стойностите си – 81% до 14-ти ден и 90% до 34 г.с. Това означава, че позитивният резултат е силен предиктор на преждевременно раждане до 34 г.с.

Специфичността на теста или вероятността резултатът да е негативен и раждане да не настъпи (истинска негативна стойност) е отлична, със стойности

съпоставими с тези за едноплодна бременност - от 98% за 7-ми ден до 80% до 34 г.с.

Позитивната предиктивна стойност или какъв процент пациентки с позитивен тест са родили е с високи стойности до 7-ми ден (93%). След това стойностите обаче намаляват, за да достигне 57% при раждане до 34 г.с.

Негативната предиктивна стойност или какъв процент пациентки с негативен тест не са родили е с отлични показатели. До 7-ми ден негативна предиктивна стойност равна на 90%. До 14 –ти ден и до 34 г.с. този статистически показател покачва своите стойности – съответно 94% и 96%.

При анализиране на получените резултати се вижда, че чувствителността е с добри стойности до 7-ми ден, като до 14 ден и до 34 г.с. стойностите на показателите се покачват. Специфичността на теста е най-висока до 7 ден, като след това стойностите леко намаляват. Важно значение има отличната позитивна предиктивна стойност на теста до 7 ден, което би могло да доведе до преоценка на поведението и да се започнат адекватни мерки срещу преждевременно раждане. При тези пациентки вероятността за започване на спонтанно раждане е висока. Голямата значимост на теста за фетален фибронектин е отличната негативна предиктивна стойност, която е с най-висока стойност до 34 г.с., но и до 14-ти ден, и до 34 г.с. стойностите на този показател са отлични. Тези резултати са съпоставими при двуплодна и едноплодна бременност. Този показател предоставя възможност теста за ФФН да се ползва като ефективно средство за скрининг при симптомни пациентки и двуплодна бременност, тъй като негативния резултат поставя тези жени в групата на нискорискови пациентки за започване на спонтанно преждевременно раждане в рамките на 14 дни (193,194). Този показател също дава възможност да прецизираме необходимостта от хоспитализация, намаляване на ненужните хоспитализации и намаляване на болничния престой на пациентките (195,196). Дори при симптомни пациентки и негативен резултат от теста, вероятността от преждевременно раждане е много ниска и е възможна преоценка на поведението. Така може да се намалят ненужните интервенции на пациентките и да се постигне добър финансов ефект за болничното заведение (197).

Положителният резултат от теста при симптомни пациентки би обосновал започването на адекватни мерки срещу започване на преждевременно раждане, прилагането на токолитични средства, необходимостта от болнично лечение и

прилагането на кортикостероиди за профилактика на респираторен дистрес синдром на новородените (198).

Недостатък на теста се явява изискването за липса на полови контакти 48 часа преди прилагането на теста, защото се увеличават фалшиво положителните резултати (199).

Установените от нас данни относно позитивната предиктивна стойност не са задоволителни, тъй като се наблюдават фалшиво положителни резултати. Но стойностите на позитивната предиктивна стойност са дори по-високи спрямо резултатите при едноплодна бременност от проучвания на наши и чуждестранни автори (200,201).

Тестът за ФФН е от голямо значение за пациентки без симптоми за преждевременно раждане, но с висок риск и предразполагащи фактори. Това позволява започването на профилактични мероприятия (202).

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

- Отчитането на теста като позитивен и негативен е идентично при двуплодна и едноплодна бременност.
- Жените с клинични симптоми за преждевременно раждане имат по-висок процент на позитивни тестове както при двуплодна, така и при едноплодна бременност.
- При двуплодна бременност най-много негативни и позитивни резултати наблюдаваме при първа бременност на пациентката.
- Тестът за ФФН има добра чувствителност, висока специфичност и отлична негативна предиктивна стойност.

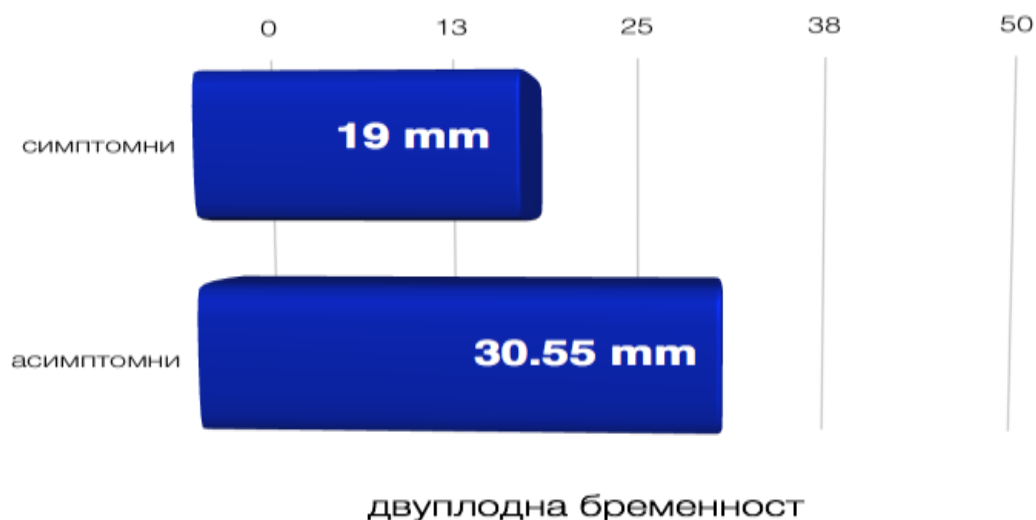
V.3.2. Провеждане на измерване на дължината на маточната шийка (ДМШ) чрез ултразвук по трансвагинален път

V.3.2.1. Разделяне на пациентките по групи

Пациентките са разделени на същите групи както при извършване на теста за ФФН. Критерий за разделяне на пациентките е наличие или липса на симптоматика за преждевременно раждане. Симптомната група съдържа 38 жени, а асимптомната 62 жени.

V.3.2.2. Средна дължина на маточната шийка при отделните групи

Изчислихме каква е стойността на дължина на маточната шийка при жени без симптоми за преждевременно раждане и при жените със симптоми за преждевременно раждане. Установихме, че при симптомните пациентки средната дължина на маточната шийка е 19 мм, докато при асимптомната група е 30.55 мм (Фиг.46). Тази разлика е статистически значима ($p < 0.05$).



Фиг. 46 ДМШ при симптомни и асимптомни пациентки за ПР

V.3.2.3. Определяне прогностичната стойност на метода

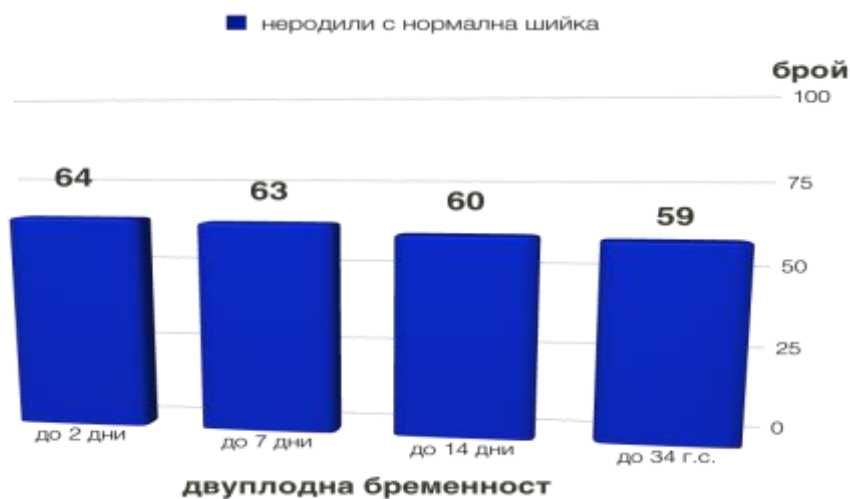
Данните са посочени на Фиг.47.



Фиг. 47 Разпределение на родилите пациентки с ДБ и скъсена маточна шийка (<math>< 25\text{ mm}</math>) до 2-ри ден, до 7-ми ден, до 14-ти ден и до 34 г.с.

При пациентките с къса маточна шийка се установи, че до 2 дни са родили 25% от жените (n=9), до 7-ми ден са родили 13.8% от жените (n=5), до 14-ти ден е настъпило раждане също при 13.8% (n=5), а до 34 г.с. 27.7% от жените са родили (n=10). От общо 36 пациентки с къса маточна шийка до 34 г.с са родили 80.3%, а след 34 г.с. са родили само 19.7% от изследваните жени.

От всички 64 пациентки с дълга маточна шийка раждане до 2 дни не е настъпило при нито една пациентка. До 7-ми ден раждане е наблюдавано при 1.5% от жените (n=1), до 14-ти ден при 6.25% от жените (n=4), докато до 34 г.с. при 7.8% от пациентките (n=5). От общо 64 пациентки с дълга маточна шийка раждане до 34 г.с. е настъпило при 5 жени (7.8%) и 59 жени са родили след 34 г.с. (92.2%). На Фиг.48 са илюстрирани описаните данни.



Фиг. 48 Разпределение на неродилите пациентки с двуплодна бременност и нормална дължина на маточната шийка (>25 мм) до 2-ри ден, до 7-ми ден, до 14-ти ден и до 34 г.с.

При само около 10 % от пациентките с дълга шийка раждане е настъпило преди 34 г.с, което говори, че използването на метода може да отграничи рисковите пациентки за преждевременно раждане при двуплодна бременност, което съвпада със световни данни по темата (203).

За да извършим сравнителен анализ на метода с теста за ФФН, изследвахме каква е чувствителността, специфичността, позитивната и негативната предиктивна стойност. Чувствителността до 7-ми ден е 93%, като до 14-ти ден намалява, но

стойността отново се покачва при раждане до 34 г.с. – 85%. Тези резултати са с по-високи стойности от чувствителността при теста за ФФН.

Относно специфичността на метода най-високи стойности установихме в изследвания интервал до 34 г.с. (90%), като стойностите до 7-ми ден и до 14-ти ден са по-ниски, съответно 74% и 78%.

Прави впечатление, че позитивната предиктивна стойност на метода до 7-ми ден и до 14-ти ден е доста по-ниска сравнено с теста за ФФН, но в 34 г.с. достига 83%. Негативната предиктивна стойност на метода е висока, но най-висока стойност има до 7-ми ден, докато при теста за ФФН този показател има най-висока стойност при раждане до 34 г.с. – Табл.19. Тези данни насочват към вероятността комбинирането на двата метода да доведе до подобряване стойностите на статистическите показатели.

Табл. 19 Чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна стойност на метода за измерване дължината на маточната шийка при двуплодна бременност

Статистически показатели	Value (Стойност)		
	до 7 ден	до 14 ден	до 34 г.с.
Чувствителност	93.33%	83.33%	85.71%
Специфичност	74.12%	78.95%	90.77%
PLR	3.61	3.96	9.29
NLR	0.09	0.21	0.16
Позитивна предиктивна стойност	38.89%	55.56%	83.33%
Негативна предиктивна стойност	98.44%	93.75%	92.19%

Повечето автори, писали по темата, са на мнение, че трансвагиналното измерване на ДМШ във втори триместър е силен предиктор за преждевременно раждане, каквито са и резултатите от нашето проучване. Spiegelman и съав. изследват дали късата маточна шийка (< 25мм), положителния резултат от тест за ФФН,

признака “sludge” и фунелизирането на маточната шийка са независими предиктори на преждевременно раждане. Проведеното проучване обхваща 10 годишен интервал и включва 635 двуплодни бременности, при които между 22 г.с. и 25 г.с. е извършен трансвагинален ултразвуков преглед и измерване на ДМШ и е проведен тест за ФФН. Резултатите им сочат, че скъсяването на маточната шийка под 25 мм., положителния тест за ФФН и ултразвуковата находка “sludge” са независими предиктори на спонтанно преждевременното раждане преди 35 г.с. Фунелизирането на маточната шийка не се явява самостоятелен предиктор (204). Друг авторски колектив установяват, че дължина на маточната шийка над 25 мм. при асимптомни пациентки се свързва с 2% риск от преждевременно раждане преди 28 г.с. и с 65% вероятност за износване на бременността до термин. При симптомните пациентки установяват, че наличието на дълга маточна шийка не означава, че бременността ще бъде износена в голям процент от пациентките (205).

Gordon и съав. изследват дали трансвагиналното измерване на дължината на маточната шийка във втория триместър е самостоятелен предиктор за преждевременно раждане. Проучени са 127 Би/Би и Моно/Би ДБ, като бременните не са имали предходно преждевременно раждане и нямат симптоми за преждевременно раждане по време на измерването. Заключението гласи, че рутинното измерване на ДМШ във втори триместър не се свързва с подобряване на изхода на бременността при асимптомна ДБ (206).

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

- Измерването на дължината на маточната шийка при двуплодна бременност има добра предиктивна стойност за преждевременно раждане, съпоставима с теста за ФФН

V.3.3. Определяне на прогностичната стойност на двата метода заедно

Чувствителността при комбинирането на двата теста е с по-ниски показатели, като до 7 ден е 59%, но се покачва на 68% при раждане до 14 ден и при раждане до 34 г.с. е 77%. По-важният показател за клиничната практика е специфичността и тя е с отлични стойности за трите изследвани интервала (над 98%). Значително се подобрява позитивната предиктивна стойност на двата теста – над 88%, като най-висока е до 7 ден. Най-важният показател за комбинираното приложение на

двата метода е негативната предиктивна стойност, която се покачва до над 99% (Табл.20). Тези резултати сочат, че прилагането на двата метода при жени с двуплодна бременност е високо информативно и може да повлиява преценката на акушер-гинеколога относно поведението при всяка една пациентка.

Комбинирането на двата метода заедно подобрява диагностичната стойност на теста за ФФН, както при едноплодна бременност, така и при двуплодна бременност (207,208).

Табл. 20 Чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна стойност на метода за измерване дължината на маточната шийка и тест за ФФН при двуплодна бременност

Статистически показатели	Value (Стойност)		
	до 7 ден	до 14 ден	до 34 г.с.
Чувствителност	59.33%	68.13%	77.90%
Специфичност	99.77%	98.38%	98.24%
Позитивна предиктивна стойност	96.01%	88.90%	92.84%
Негативна предиктивна стойност	99.85%	99.68%	99.76%

ИЗВОДИ

- ❖ Тестът за ФФН при двуплодна бременност има отлична негативна предиктивна стойност, което поставя жените с негативен резултат в групата на нискорисковите жени за започване на спонтанно преждевременно раждане в следващите 14 дни.
- ❖ Прогностичната стойност на теста ФФН се повишава при комбиниране с ултразвуково измерване дължината на маточната шийка.

V.4. УСТАНОВЯВАНЕ ВЛИЯНИЕТО НА АСИСТИРАНИТЕ РЕПРОДУКТИВНИ ТЕХНОЛОГИИ ВЪРХУ ПРОТИЧАНЕТО И ИЗХОДА НА БРЕМЕННОСТТА ПРИ ДВУПЛОДНА БРЕМЕННОСТ. СРАВНЕНИЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ СЪС СПОНТАННО ВЪЗНИКНАЛИ ДВУПЛОДНИ БРЕМЕННОСТИ.

Според някои автори за изхода на бременността има значение какъв е начинът на забременяване. Разгледахме проучване, извършено върху спонтанно възникнали и след АРТ бихориални двуплодни бременности, където проследяват гестационния срок на раждане, начин на раждане, усложнения на бременността - анемия, гестационен диабет, интраутеринна ретардация на плода и постпартално кървене. Проследяват редица неонатологични аспекти - Апгар скор на плодовете на 1-ва и 5-та минута, престой на плодовете в Интензивно неонатологично отделение, респираторен дистрес синдром и жълтеница на новороденото. Установява се значително по-висока честота на прееклампсия, гестационен диабет и преждевременно раждане в групата с АРТ. Другите фактори като анемия, ИУРП, постпартално кървене и интраутеринна смърт на плода нямат статистически значима разлика между двете групи. Сходни са резултатите при двете групи относно неонатологичните показатели на плодовете. Изводът от проучването гласи, че пациентките трябва да бъдат информирани относно потенциалните рискове преди да изберат начин на забременяване чрез АРТ (209). За целта на проучването разделихме пациентките с ДБ на две групи: I група – спонтанно възникнали двуплодни бременности (308 жени) и II група – бременности, възникнали след АРТ (254 жени). Извършихме сравнителен анализ между двете групи по отношение на редица фактори: възраст на пациентките, гестационен диабет, прееклампсия, анемия, начин на раждане, кръвозагуба по време на раждането, срок на раждане, интраутеринна смърт на плодовете, Апгар на първи и втори плод на 1-ва и на 5-та минута.

V.4.1. Възраст на пациентките

При проучване на възрастта на пациентките в двете групи, се потвърдиха нашите очаквания относно резултатите. Доказа се статистически значима разлика при изследването на показателите възраст и начин на забременяване ($p=0,000$). Отчетлива е тенденцията, че спонтанно възникналата ДБ се наблюдава в по-

младите възрастови групи, най-много жени има във възрастта 25-29 год. (n=108), последвано от групата на жените във възрастов диапазон 30-34 год. (n=83). Докато ДБ след прилагане на АРТ е значително повече наблюдавана в по-късна възраст на жените – основно жените са във възрастта от 30 год. до 34 год. (n=98), следвани от възрастова група на жените от 35-39 год. (n=82), като прави впечатление, че разликата в броя жени е минимална. Във възрастта след 40 год. при АРТ проследихме 40 пациентки, докато при групата на спонтанните пациентките са само 5 (Табл.21). Установи се статистически значима разлика в двата изследвани параметъра - ($\chi^2=79.398$, $p=0.000$).

Табл. 21 Разпределение на пациентките във възрастови групи в зависимост от начина на забременяване

Възраст (години)		Начин на възникване на ДБ				
		Спонтанно	Стимулация на овулацията	Инсеминация	IVF	ICSI
<20	n	14	0	0	0	0
	%	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0
20-24	n	40	0	0	7	0
	%	7,1	0,0	0,0	1,2	0,0
25-29	n	108	1	1	31	5
	%	19,2	0,2	0,2	5,5	0,9
30-34	n	83	0	2	98	3
	%	14,8	0,0	0,4%	17,4	0,5
35-39	n	58	0	0	82	4
	%	10,3	0,0	0,0	14,6	0,7
>40	n	5	0	0	20	0
	%	0,9	0,0	0,0	3,6	0,0

Разгледахме проучване във връзка с възрастта на жените, при които се прилагат АРТ. Проучването е публикувано през 2015г. и се извършва сравнителен анализ със спонтанна ДБ. Проучени са 252 пациентки с ДБ и авторите достигат до

заклучение, че има статистически значима разлика във възрастта на двете изследвани групи. При жените след АРТ средната възраст е 31.04 год., докато при спонтанно забременелите жени е 28.81 год. (210).

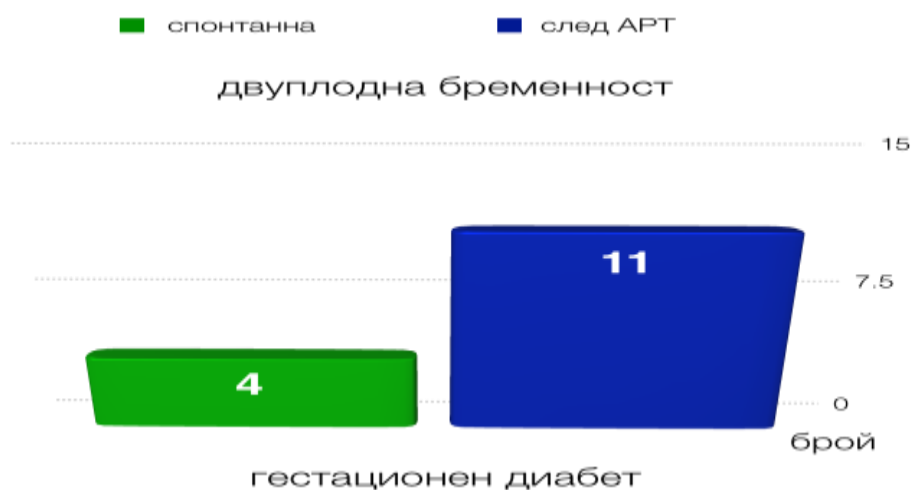
В друго проучване, проведено върху 430 двуплодни бременности след АРТ изследват дали възрастта има отношение към спонтанно преждевременно раждане. Пациентките са разделени на две групи: под 40 и над 40 години. Заклучението гласи, че в групата над 40 год. не се наблюдава по-често преждевременно раждане, въпреки повишаващата се честота на ятрогенно преждевременно раждане преди 37 г.с. (211).

ЗАКЛУЧЕНИЕ

- Двуплодна бременност, възникнала след асистиранни репродуктивни технологии, се наблюдава в по-напреднала възраст на жената.

V.4.2. Гестационен диабет

Гестационен диабет в двете изследвани групи са имали общо 15 пациентки, като от първата група със спонтанни двуплодни бременности 4 са имали ГД, а останалите 11 са забременявали с двуплодна бременност чрез АРТ. Резултатите сочат, че ГД се среща два пъти по-често при жени, забременявали чрез АРТ (Фиг.49).



Фиг. 49 Разпределение на изследваните жени с ДБ, в зависимост от начина на забременяване и наличие на гестационен диабет

В повечето проучвания, които разгледахме във връзка с ГД, се твърди, че жените забременявали чрез АРТ са с по-висок риск от развитие на ГД по време на бременността. През 2016г. Pourali и съав. изследват 107 Би/Би ДБ за множество параметри, като един от тях е гестационен диабет. Тяхното заключение е категорично, че гестационен диабет се развива по-често сред жените след АРТ (212).

Открихме и автори, които са на противоположното мнение и твърдят, че няма разлика в честотата на гестационния диабет при пациентки с ДБ, без значение начина на забременяване. Обаче проучването не е проведено върху голям брой двуплодни бременности, което може да бъде причина за това заключение (213).

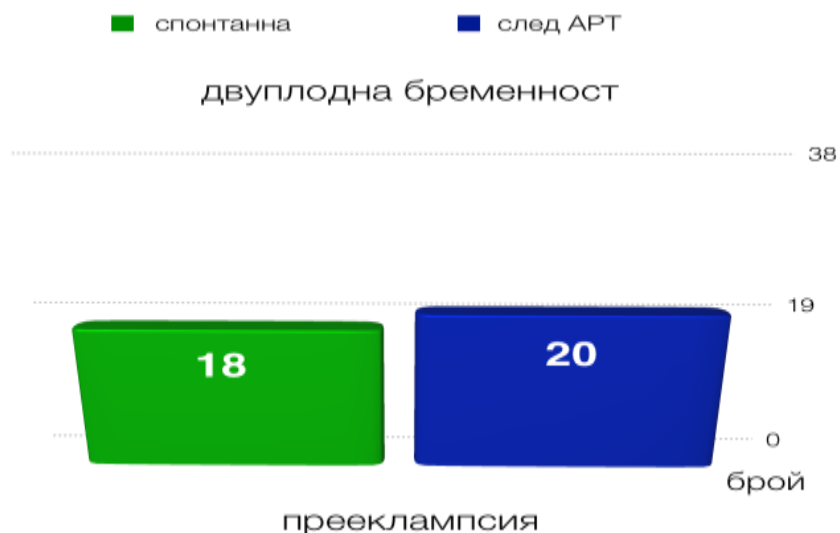
Попаднахме на интересно проучване относно риска за ГД при жени, подложени на АРТ. Спонтанно забременелите жени са 215, а 145 са жените след АРТ. Изключващите критерии са били изключително много и е селектирана чиста извадка от пациентки, важни за проучването. Диагнозата ГД се базира на Критериите на American Diabetes Association. Честотата на ГД при пациентките след IVF/ICSI е била 43%, а след инсеминация 26%. Докато при спонтанните бременности, честотата е била само 10%. Проведеният от тях логистичен регресионен анализ демонстрира 4 рискови фактори за ГД: възраст, тегло на жената, вид АРТ и употребата на прогестерон през бременността (214).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Гестационен диабет при пациентки с двуплодна бременност, възникнала след асистиран репродуктивни технологии, се среща два пъти по-често от пациентки със спонтанно възникнала двуплодна бременност.

V.4.3. Прееклампсия

Установихме прееклампсия при общо 38 жени в двете изследвани групи. От първата изследвана група установихме 18 жени, а от втората група – 20 жени с прееклампсия. Не се установява изразена разлика в стойностите на резултатите в двете групи (Фиг.50).



Фиг. 50 Разпределение на изследваните жени с ДБ, в зависимост от начина на забременяване и наличие на пreekлампися

Повечето автори смятат, че пreekлампися се среща по-често при жени след АРТ, отколкото при спонтанно забременяли такива. Rougalі и съав. изследват и пreekламписята в своето проучване и стигат до същия извод – висока честота след АРТ (212,215).

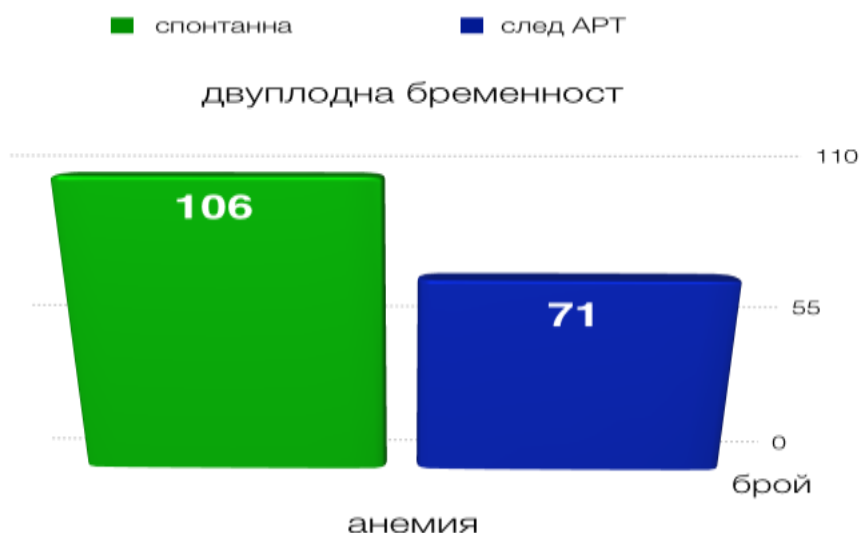
Има и автори, които получават данни, сходни на нашите резултати и не откриват разлика в честотата на пreekлампися в двете групи от пациентки (213).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Не се установява статистически значима разлика в честотата на пreekламписята при жени със спонтанна двуплодна бременност и такава след АРТ.

V.4.4. Анемични състояния

Относно анемичните състояния приехме за долна граница на хемоглобина 110 g/l. За двете групи жени установихме, че хемоглобин под 110 g/l са имали общо 177 жени. От първата група на спонтанни двуплодни бременности при 106 жени е имало анемия. От втората група на двуплодни бременности след АРТ е имало анемия при 71 жени. Не установихме значима разлика в двете изследвани групи относно показателя анемия ($p=0.756$) – Фиг.51.



Фиг. 51 Разпределение на изследваните жени с ДБ, в зависимост от начина на забременяване и наличие на анемия

Pourali и съав. изследват и проявата на анемичните състояния при различните начини на зачеване при ДБ. Тук те изследват 107 двуплодни бременности, разделени в две групи на спонтанно възникнали и след АРТ, като не установяват сигнификантна разлика между двете групи пациентки, каквито са и нашите резултати (212).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Не се установява разлика при проявата на анемия при спонтанно възникнала и след асистиран репродуктивни технологии двуплодна бременност.

V.4.5. Гестационен срок на родоразрешение

Относно параметър “срок на родоразрешение” се установи статистически значима разлика в резултатите между двете групи ($p=0.002$). При спонтанните ДБ среден гестационен срок на раждане е $35+5$ г.с., а при ДБ след АРТ среден гестационен срок на раждане е $35+0$ г.с. (Табл.22).

Табл. 22 Гестационен срок на родоразрешение при спонтанно възникнали и след АРТ двуплодни бременности

Начин на забременяване	Брой (n)	Средно (г.с.)	Стандартно отклонение (дни)	Стандартна грешка (дни)	95%Доверителен интервал	
					Долна граница (дни)	Горна граница (дни)
Спонтанно	308	35+5	18.164	1.035	248.18	252.25
След АРТ	254	35+0	19.374	1.216	242.88	247.67

По-ранното родоразрешение на ДБ след АРТ според нас вероятно се дължи на ятрогенно преждевременно родоразрешение, така и на повишената честота на гестационен диабет. Не установяваме статистически значима разлика в честотата на прееклампсия и анемични състояния, които биха могли да бъдат причина за по-ранното родоразрешение. ФФТС наблюдаваме само при спонтанно възникнали ДБ, което също не се явява индикация за родоразрешение в групата на ДБ след АРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Двуплодна бременност след АРТ се родоразрешава в по-ранен гестационен срок спрямо спонтанно възникнала двуплодна бременност.

V.4.6. Интраутеринна смърт на плода

Разгледахме интраутеринната смърт на първи и втори плод и изследвахме проявата ѝ при двете групи. Резултатите ни сочат, че интраутеринна смърт на първи плод сме наблюдавали в общо 3 случая, като 2 плода са загинали от групата на спонтанните двуплодни бременности и 1 плод от загиналите е от двуплодна бременност след АРТ. Относно интраутеринната смърт на втори плод установихме, че от всички изследвани жени имаме 9 случая, като 3 плода са загинали от първата група и 6 от загиналите плодове са от втората група на АРТ. Най-вероятно поради малкия брой регистрирани от нас случаи на интраутеринна смърт (както на първи, така и на втори плод), не установихме статистически значима разлика ($p=0.572$, $p=0.167$) по този показател. Чуждестранни автори

също потвърждават, че интраутеринната смърт на плода не показва сигнификантна разлика при спонтанно възникнала и след АРТ двуплодна бременност (212).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- При двуплодна бременност интраутеринната смърт на плода не се влияе от начина на забременяване, но броят на тези случаи в нашето проучване не е статистически значим.

V.4.7. Начин на родоразрешение

При разглеждане начина на раждане при двете групи установихме, че има статистически значима разлика ($p=0.000$). Резултатите ни сочат, че вагинално родили жени със спонтанна ДБ са 25.3%, докато в групата на АРТ процентът е 11.8%. По отношение за цезаровото сечение има реципрочна разлика - при спонтанните ДБ – 74.7%, а при ДБ след АРТ – 88.2% (Табл. 23).

Табл. 23 Разпределение на пациентките според начина на раждане и начина на забременяване

Вид раждане	Спонтанна ДБ		ДБ след АРТ		Общо	
	Брой (n)	Процент (%)	Брой (n)	Процент (%)	Брой (n)	Процент (%)
Нормално раждане	78	25.3	30	11.8	254	45.2
Цезарово сечение	230	74.7	224	88.2	308	54.8

Повечето автори установяват сигнификантна разлика в група на АРТ по този показател, каквито са и нашите резултати (213,216,215).

Прави впечатление, че процентът на нормално родилите жени е два пъти по-малък в групата на пациентките след АРТ, което би могло да се обясни, че като индикация за цезарово сечение се посочва асистираните репродуктивни технологии, което според водещи ръководства по акушерство е неправилно поведение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Нормално родили пациентки са два пъти по-малко в групата на АРТ сравнено с групата на спонтанно възникналите ДБ.

V.4.8. Кръвозагуба по време на раждането

Кръвозагубата разгледахме при двете изследвани групи в зависимост от начина на раждане. Нито при нормалното раждане, нито при цезаровото сечение открихме значителна разлика. При спонтанна ДБ и нормално раждане кръвозагубата е била 304 мл., а при ДБ след АРТ – 308 мл. При спонтанна ДБ и цезарово сечение средната стойност на кръвозагубата е 538 мл., а при ДБ след АРТ е също 538 мл. (Табл.24).

Табл. 24 Разпределение на пациентките според кръвозагубата при различните начини на раждане и според начина на забременяване

Вид ДБ и начин на раждане	Брой (n)	Минимум (ml)	Максимум (ml)	Средно (ml)	Стандартно отклонение (SD)
Спонтанна ДБ и нормално раждане	78	200	1000	304.49	104.815
Спонтанна ДБ и цезарово сечение	230	400	1200	538.91	143.021
ДБ след АРТ и нормално раждане	30	200	500	308.33	78.875
ДБ след АРТ и цезарово сечение	224	250	1300	538.17	153.453

Bensdorf и съав. провеждат в Норвегия проучване върху 6694 пациентки с двуплодна дизиготна бременност, като 470 жени са след стимулация на овулацията, 511 след инсеминация, 2437 след IVF и 3276 жени със спонтанна дизиготна двуплодна бременност. Изследват множество показатели между двете

групи, но в заключение посочват, че няма статистически значима разлика в кръвозагубата по време на раждане (217).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Няма разлика в кръвозагубата по време на раждането при спонтанно възникнали и след АРТ двуплодни бременности.

V.4.9. Тегло на плодовете

- Тегло на 1-ви плод

Разгледахме какво е средното тегло на първи плод при спонтанна и след АРТ двуплодна бременност. Оказа се, че има статистически значима разлика между двете изследвани групи, като при спонтанните ДБ средното тегло е било 2142 гр., а при бременностите след АРТ – 2037 гр. ($p=0.27$). Описаните данни са демонстрирани на Табл.25.

Табл. 25 Тегло на първи плод в зависимост от начина на забременяване

Вид ДБ	Брой (n)	Средно (грамаве)	Стандартно отклонение (SD)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал (95%CI)	
					Долна граница	Горна граница
Спонтанна	308	2142.34	529.359	30.163	2082.99	2201.69
След АРТ	254	2037.99	582.616	36.557	1966.00	2109.99
Общо	562	2095.18	555.995	23.453	2049.11	2141.24

На следващата таблица демонстрираме какво е разпределението на плодовете според степените на недоносеност. Прави впечатление, че в групата под 1000 гр. броят на плодовете е еднакъв, но в групата 1001-1500 гр. плодовете след АРТ са значително повече. Доносените плодове (над 2500 гр.) са повече в групата на спонтанните бременности (Табл.26). Установява се статистически значима разлика при изследването на този параметър между двете групи ($p=0.15$).

Табл. 26 Разпределяне на теглото на първи плод в зависимост от наличието или липса на недоносеност и при наличие, в зависимост от степента ѝ

Степени на недоносеност	Тегло на плода (грамове)	Спонтанна ДБ		ДБ след АРТ		Общо	
		Брой (n)	Процент (%)	Брой (n)	Процент (%)	Брой (n)	Процент (%)
Доносен	> 2500	66	11.7	51	9.1	117	20.8
I	2000-2499	130	23.1	83	14.8	213	37.9
II	1500-1999	70	12.5	61	10.9	131	23.3
III	1000-1499	29	5.2	46	8.2	75	13.3
IV	< 999	13	2.3	13	2.3	26	4.6
Общо	Общо	308	54.8	254	45.2	562	100.0

➤ Тегло на 2-ри плод

Съответно изследвахме и теглото на втория плод при двете групи пациентки. Средното тегло в първата изследвана група е 2118 гр., докато във втората изследвана група е 1924 гр. Тази разлика в грамове се доказва, че е статистически значима ($p=0.000$) – Табл.27.

Табл. 27 Тегло на втори плод в зависимост от начина на забременяване

Вид ДБ	Брой (n)	Средно тегло (грамове)	Стандартно отклонение (SD)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал (95%CI)	
					Долна граница	Горна граница
Спонтанна	308	2118.99	536.457	30.567	2058.85	2179.14
След АРТ	254	1924.37	603.593	37.873	1849.78	1998.96
Общо	562	2031.03	575.491	24.276	1983.35	2078.71

На Табл.28 е разгледано какво е разпределението на плодовете според степента на недоносеност.

Табл. 28 Разпределяне на теглото на втори плод в зависимост от наличието или липса на недоносеност и при наличие на недоносеност, в зависимост от степента ѝ

Степени на недоносеност	Тегло на плода (грамаве)	Спонтанна ДБ		ДБ след АРТ		Общо	
		Брой (n)	Процент (%)	Брой (n)	Процент (%)	Брой (n)	Процент (%)
Доносен	> 2500	67	11.9	39	6.9	106	18.9
I	2000-2499	116	20.6	80	14.2	196	34.9
II	1500-1999	77	13.7	56	10.0	133	23.7
III	1000-1499	37	6.6	58	10.3	95	16.9
IV	< 999	11	2.0	21	3.7	32	5.7
Общо	Общо	308	54.8	254	45.2	562	100.0

Установи се, че при плодовете под 1000 гр. и тези с тегло 1001-1500 гр. значително повече са плодовете от групата на АРТ. И отново, както при първи плод, доносените плодове са двойно повече в групата на спонтанните ДБ. Разлика в теглата между двете групи е статистически значима ($p=0.000$).

Открихме проучвания, в които се твърди, че няма разлика в теглото на плодовете при спонтанна и след АРТ двуплодна бременност (216). Но също така има автори, които получават подобни на нашите резултати със статистически значима разлика в теглата на плодовете (215).

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

- Установихме, че теглото на плодовете при спонтанно възникнала двуплодна бременност е по-високо отколкото при двуплодна бременност след АРТ.
- Доносените плодове са два пъти повече при спонтанно възникнала двуплодна бременност.
- При III-та и IV-та степен на недоносеност значително повече са плодовете, родени от двуплодна бременност след АРТ.

V.4.10. Апгар скор на плодовете

- Апгар скор на 1-ви плод

На Табл.29 се проследяват Апгар скор на 1-ва и 5-та минута.

Табл. 29 *Apgar score* на 1-ва и 5-та минута на първи плод в зависимост от начина на забременяване

Вид бременност	Apgar score на първи плод	Минимум	Максимум	Средно	Стандартно отклонение (SD)
Спонтанна	Apgar 1 min	1	9	6.53	0.953
ДБ	Apgar 5 min	3	9	7.8	0.961
ДБ след	Apgar 1 min	1	8	6.35	0.972
АРТ	Apgar 5 min	3	9	7.53	1.034

Апгар скор на първи плод на 1-ва и 5-та минута е с по-високи стойности при спонтанните ДБ, но разликата не е статистически значима ($p > 0.05$). И в двете изследвани групи, Апгар скор на 5-та минута е над 7, което е много добре за дългосрочната прогноза на децата.

- Апгар скор на 2-ри плод

Табл. 30 *Apgar score* на 1-ва и 5-та минута на втори плод в зависимост от начина на забременяване

Вид бременност	Apgar score на втори плод	Минимум	Максимум	Средно	Стандартно отклонение (SD)
Спонтанна	Apgar 1 min	2	9	6.41	1.005
ДБ	Apgar 5 min	4	10	7.73	1.023
ДБ след	Apgar 1 min	2	8	6.24	1.043
АРТ	Apgar 5 min	4	10	7.59	1.030

Апгар скор на втори плод на 1-ва и 5-та минута е с по-високи стойности при спонтанните ДБ (Табл.30), но разликата отново не е статистически значима ($p>0.05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Апгар скор на 5-та минута на първи и втори плод е със сходни резултати, което означава, че дългосрочната прогноза на плодовете е добра.

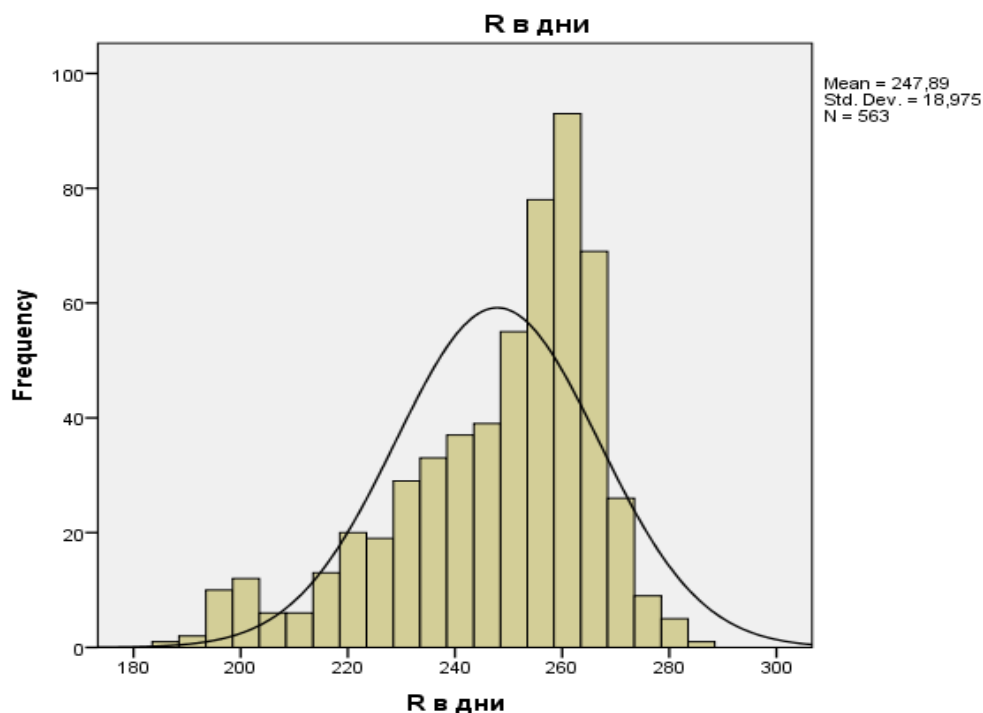
ИЗВОДИ

- ❖ Спонтанно възникналата ДБ се наблюдава в по-младите възрастови групи, докато ДБ след намеса на АРТ е значително по-често наблюдавана в по-късна възраст на жените.
- ❖ Гестационен диабет се среща два пъти по-често при жени, забременяли чрез АРТ.
- ❖ Не се установява изразена разлика при прееклампсията, анемичните състояния, срок на раждане, кръвозагубата по време на раждането и интраутеринна смърт на първи и втори плод в стойностите на резултатите в двете групи.
- ❖ Теглото на първи и втори плод е статистически значимо по-високо в групата на спонтанните ДБ.
- ❖ При първи и втори плод Апгар на 1-ва и 5-та минута е с по-високи стойности при спонтанно възникнали двуплодни бременности, но без статистическа значимост.

V.5. УСТАНОВЯВАНЕ НА ТОЧЕН ГЕСТАЦИОНЕН СРОК НА РАЖДАНЕ. ЗАВИСИМОСТ НА СРОКА НА РАЖДАНЕ ОТ ОПРЕДЕЛЕНИ ФАКТОРИ

V.5.1. Определяне на гестационния срок на раждане при всички пациентки

За начало, определихме гестационния срок на раждане при всичките пациентки, без да се съобразяваме с хориалността и амниалността. Установихме, че средният гестационен срок на раждане при двуплодна бременност в СБАЛАГ “Майчин дом” е 247 дни или $35+2$ г.с. – Фиг.52.



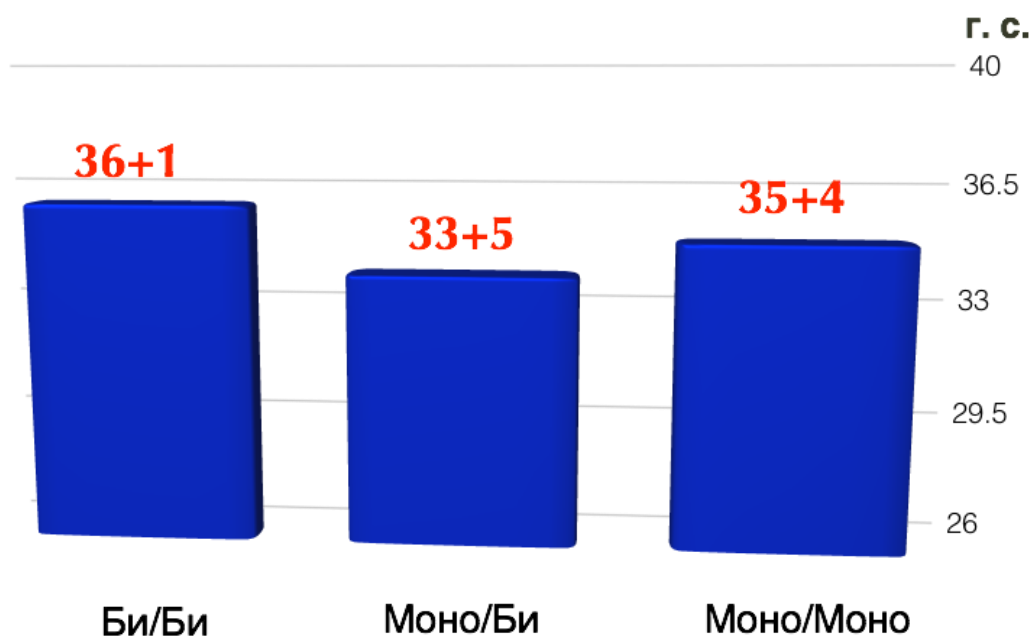
Фиг. 52 Среден гестационен срок на раждане при двуплодна бременност

Вагг и Кarkour провеждат 2 годишно проучване в голяма Университетска болница в Александрия, Египет с 10000 раждания годишно. Критерий за включване в проучването е раждане при двуплодна бременност след навършени 36 г.с., като общо са изследвани 197 двуплодни бременности. Гестационната възраст при раждането била дефинирана като брой на навършени гестационни седмици от последната редовна менструация до датата на раждането, както е дефинирано и в нашето проучване. Стратегията за оптимална гестационна седмица на родоразрешение от много години подлежи на разпален дебат. Дали белите дробове на плодовете при ДБ претърпяват преждевременно съзряване е много дискусативен въпрос (218). Luke и съав. твърдят, че близнаците имат по-ранно съзряване на белите дробове, сравнено с едноплодна бременност и така усложненията на преносването при близнаци могат да настъпят по-рано от ЕБ (219). Тези данни били потвърдени от Leveno и съав., изследвайки съотношението на лецитин/сфингомиелин и установяват, че белодробна зрялост настъпва няколко седмици по-рано при двуплодна бременност (63) и дори дали отражение върху препоръките за родоразрешение на American College of Obstetricians and Gynecologists от 1989г. Тези данни очертават тенденцията в елективно родоразрешение на близнаците в по-ранен гестационен срок от

едноплодната бременност. Наск и съав. откриват връзка между елективното родоразрешение и лошия перинатален изход на бременността, основно заболявания на респираторния тракт при новородените (220). Подобни данни публикуват и Wax и съав. през 2002г. (221). Friedman и съав. обаче твърдят, че не се наблюдава такова ранно съзряване на белите дробове при близнаците сравнено с едноплодна бременност в една и съща гестационна седмица (222).

V.5.2. Влияние на хориалността и амниалността върху гестационния срок на раждане

За да бъде нашето проучване изчерпателно и за да определим какво е влиянието на хориалността и амниалността върху гестационния срок на раждане, разделихме пациентките си в три групи: група на бихориална биамниална двуплодна бременност (494 жени), група на монохориална биамниална двуплодна бременност (61 жени) и група на монохориална моноамниална двуплодна бременност (7 жени). Установихме, че при бихориална биамниална ДБ гестационният срок е 36+1 г.с., при монохориална биамниална ДБ – 33+5 г.с., а при монохориална моноамниална ДБ срокът е 35+4 г.с. (Фиг.53).



Фиг. 53 Гестационен срок на родоразрешение в зависимост от хориалността и амниалността

Установихме, че има статистически значима зависимост между гестационната възраст на родоразрешение и вида на двуплодната бременност ($\chi^2=24,853$; $p<0.001$).

Според епидемиологични проучвания, най-ниска честота на перинатална смъртност на новородените се наблюдава между 37 и 39 г.с. при двуплодна бременност, докато при едноплодна бременност между 39 и 41 г.с. (223,224,62,65)

➤ Гестационен срок на раждане при бихориална биамниална двуплодна бременност

Нашите резултати показват по-ранен срок на родоразрешение от препоръчвания в чуждестранни ръководста. Като обяснение на тези резултати можем да посочим, че от общо 494 жени, в 80% от случаите те са родоразрешавани чрез цезарово сечение. Считаме, че акушер-гинеколозите в стремежа си да предпазят плодовете от интраутеринна смърт, родоразрешават Би/Би ДБ в по-ранен срок.

Въпреки, че оптималната продължителност на двуплодната бременност е нормално да е по-кратка от тази при едноплодна бременност, резултатите от нашето проучване относно родоразрешението при бихориална биамниална ДБ не съвпадат със световните тенденции. Breathnach и съав. провеждат в Ирландия проспективно проучване върху 801 жени с бихориална биамниална ДБ върху оптималното време на планирано родоразрешение при такава бременност, при строго фетално мониториране. Разгледали са детайлно какво е отражението на гестационния срок на родоразрешение върху перинаталната заболяемост и са установили, че рискът спада от 4% (2/52) при елективните раждания в 36 г.с. на 1% (5/344) при пациентките, продължили бременността до 38 г.с. ($p=0.231$). Заключение от тяхното проучване гласи, че перинаталната заболяемост може да бъде минимизирана, като се позволи на бихориалната биамниална ДБ да продължи до 38 г.с. (225). Според препоръките на American College of Obstetricians and Gynecologists се препоръчва при неусложнена Би/Би ДБ елективно родоразрешение между 38+0 г.с. и 38+6 г.с. (226).

Има автори обаче, които смятат, че родоразрешението трябва да става в по-ранен гестационен срок. Cheong-See и съав. правят мета-анализ на 2016 проучвания, свързани с коментираната от нас тема и дават заключение, че оптималното време на родоразрешение на неусложнена Би/Би ДБ е от 37+0 г.с. до 37+6 г.с. Авторите

установяват, че риска от мъртва раждане е еднакъв на риска от неонатална смърт при родоразрешение между 37+0 г.с. и 37+6 г.с., обаче риска от мъртва раждане сигнификантно надвишава риска от неонатална смърт между 38+0 г.с. и 38+6 г.с. и в по-късните срокове на бременността. Техните данни не могат да дадат основание за категорично заключение, тъй като няма данни за качеството на използваните ултразвукови машини, за феталния мониторинг по време на раждането, начина на раждане и нивото на неонатологичната помощ. Без тези данни е трудно да приемем стратегията за приоритетно раждане преди 38 г.с. (227).

Newman и Unal разглеждат оптималното време на родоразрешение при трите вида ДБ, като при Би/Би ДБ препоръчват родоразрешение в 38 г.с. (74).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Срокът на родоразрешение в нашето проучване при Би/Би е 36+1 г.с., което не съвпада с обсъжданото оптималното време за родоразрешение в последните проучвания – навършена 37 г.с.

➤ Гестационен срок на раждане при монохориална биамниална двуплодна бременност

При Моно/Би ДБ получихме значително по-ранен срок на родоразрешение от препоръчвания според повечето автори, публикували по тази тема. Ние смятаме, че това се дължи на факта, че от общо 61 пациентки, при 10% е установен ФФТС, а при още 10% от жените бременността е усложнена с фетална ретардация.

Breathnach и съав. провеждат проспективно проучване и върху 200 монохориални биамниални ДБ, относно оптималното време на планирано родоразрешение при такава бременност. Установяват риск от интраутеринна смърт на плода при продължаване неусложнена Моно/Би ДБ след 34 г.с. равен на 1.5%. Установяват, че перинаталната заболяемост пада от 41% (13/32) в 34 г.с. на 5% (4/84) в 37 г.с. Затова авторите смятат, че оптималното време за родоразрешение е в 37 г.с., като при този подход трябва да се балансира с 1.5%-ният риск от късна интраутеринна смърт (225). В САЩ, друг екип отново изследват оптималния срок на родоразрешение върху 167 Моно/Би ДБ ретроспективно и отново подкрепят стратегията за родоразрешение при неусложнена Моно/Би ДБ в 37 г.с., базирайки

се на установената от тях най-ниска неонатална заболяемост между 36+0 г.с. и 36+6 г.с. (228).

Newman и Unal разглеждат оптималното време на родоразрешение при трите вида ДБ, като при Моно/Би ДБ препоръчват родоразрешение между 34 г.с. и 37 г.с., при стриктен контрол на бременността, информирано съгласие на бременната, във връзка с по-високия риск от внезапна интраутеринна смърт на плодовете (74).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Установеният от нас гестационен срок на раждане при Моно/Би двуплодна бременност е по-ранен от обсъждания за оптимален гестационен срок от 37 г.с.

➤ Гестационен срок на раждане при монохориална моноамниална двуплодна бременност

От нашите резултати се вижда, че гестационният срок на родоразрешение при Моно/Моно ДБ е по-късен спрямо водещи автори. Като причина за това смятаме, че всичките 7 пациентки са били дълго време хоспитализирани преди раждането, провеждано е ежедневно двукратно мониториране на плодовете и множество ултразвукови прегледи, което е позволило раждането да бъде в по-късна седмица от световните тенденции.

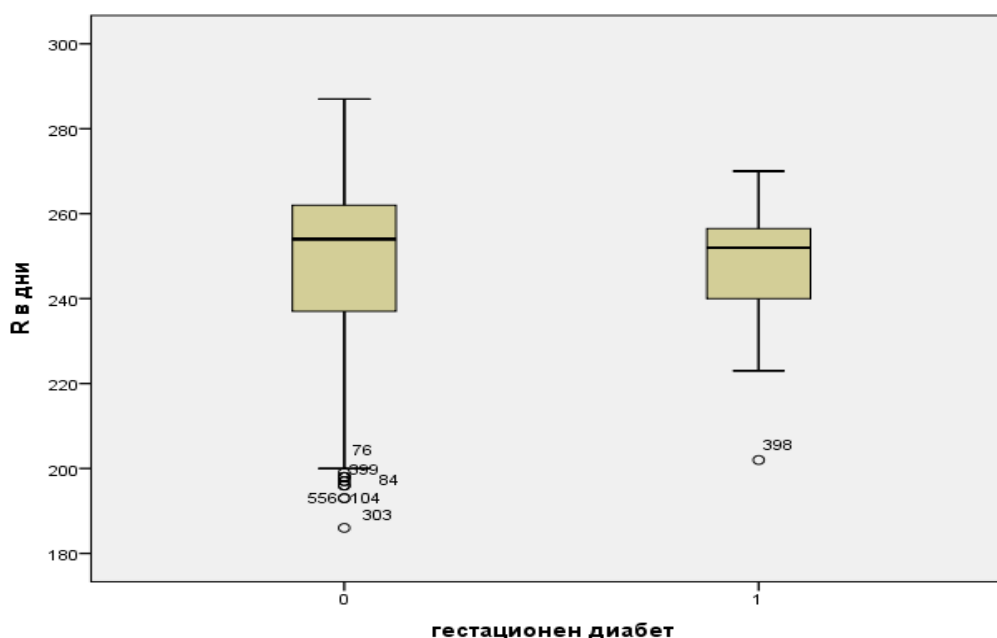
Newman и Unal разглеждат оптималното време на родоразрешение при трите вида ДБ, като при Моно/Моно ДБ препоръчват родоразрешение между 32 г.с. и 34 г.с. Жената трябва да бъде хоспитализирана, като се осъществява мониториране на плодовете 1 до 3 пъти дневно, поради значително високия риск от внезапна интраутеринна смърт на плодовете (74). Повечето автори препоръчват раждането да бъде в 32 г.с. (229,230). Rogue и съав. анализират нивата на перинатална смъртност при родоразрешение на Моно/Моно ДБ в различни гестационни възрасти: 30-32 г.с., 33-35 г.с. и 36-38 г.с. Установяват, че перинаталната смъртност значително се покачва с пролонгиране на бременността и е съответно 5% за първия период, 11% за втория период и 21.9% за третия период. Което отново доказва, че оптималното време на родоразрешение е 32 г.с. (231).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Нашите резултати показват, че гестационният срок за родоразрешение при Моно/Моно двуплодна бременност е по-късен от препоръчвания оптимален срок от 32 г.с. до 34 г.с

V.5.3. Определяне влиянието на гестационния диабет върху гестационния срок на раждане

Не установихме статистически значима разлика в гестационния срок на родоразрешение при бременни с ДБ жени с и без гестационен диабет, съответно 35+1 г.с. и 35+2 г.с. ($\chi^2 = 0,599$, $p = 0.439 > 0.05$) - Фиг.54.



Фиг. 54 Влияние на гестационния диабет върху гестационния срок на родоразрешение при двуплодна бременност

V.5.4. Определяне влиянието на прееклампсията върху гестационния срок на раждане

Не установихме разлика в гестационния срок на родоразрешение при бременни с ДБ жени с и без прееклампсия. И в двата случая жените са родили в 35+1 г.с. ($p < 0.05$).

V.5.5. Определяне на влиянието на други придружаващи заболявания върху гестационния срок на раждане

От най-честите придружаващи заболявания, върху гестационния срок на родоразрешение, статистически значима разлика установихме само при заболявания на щитовидната жлеза и артериална хипертония ($p < 0.05$) - Табл.31.

Табл. 31 Влияние на придружаващите заболявания на жената върху гестационния срок на раждане

Придружаващи заболявания	Брой	Средно (в г.с.)	Стандартно отклонение (SD) в дни	Стандартна грешка в дни	95% Доверителен интервал (95%CI)	
					долна граница в дни	горна граница в дни
Няма	468	35+2	19.026	0.879	246.20	249.66
Тиреоидит на Хашимото	28	34+6	20.139	3.806	236.73	252.34
Миопия	20	35+3	19.015	4.252	239.35	257.15
Вродена тромбофилия	12	36+3	10.109	2.918	248.58	261.42
Артериална хипертония	11	35+4	18.021	5.434	237.08	261.29
Нефролитиаза	9	36+3	16.809	5.603	242.52	268.36
В-таласемия	5	35+1	24.773	11.061	216.09	277.51
Хипотиреоидизъм	5	33+4	16.483	7.372	215.33	256.27
Пролапс на митрална клапа	4	36+0	10.661	5.331	235.54	269.46
Общо	562	35+2	18.865	0.796	246.42	249.55

V.5.6. Определяне на влиянието на поставен серкляж върху гестационния срок на раждане

В нашето проучване включихме само жени с поставен профилактичен серкляж, като сме изключили пациентките със серкляж “на горещо” или при установена предшестваща цервикална недостатъчност. Нашите резултати сочат, че серкляжът при двуплодна бременност не оказва влияние върху гестационния

срок на раждане. Пациентките с поставен серкляж са износили бременността до 34+6 г.с., а тези без серкляж до 35+3 г.с (p=0.199). Броят на пациентките със серкляж в нашето проучване е 51 жени. Възможно е малкият брой пациентки със серкляж и сравняването им с голям брой бременни, да води до тези резултати (Табл.32).

Табл. 32 Влияние на поставен серкляж върху гестационния срок на родоразрешение

Признак	Брой	Среден гестационен срок (г.с.)	Стандартно отклонение (SD) в дни	Стандартна грешка в дни	95% Доверителен интервал (95% CI)		Минимум (г.с.)	Максимум (г.с.)
					долна граница в дни	горна граница в дни		
Без серкляж	511	35+3	18.818	0.832	246.67	249.94	26+4	41+0
Със серкляж	51	34+6	19.216	2.691	239.34	250.15	27+4	38+2
Общо	562	35+2	18.865	0.796	246.42	249.55	26+4	41+0

При двуплодните бременности често се препоръчва поставянето на серкляж, за да може бременността да се удължи максимално дълго. Много от авторите дори препоръчват поставянето на серкляж “на горещо” или когато жената вече има скъсяване и разширение на маточната шийка. Така Houligan и съав. разглеждат 40 бихориални биамниални двуплодни бременности с поставен серкляж при дължина на маточната шийка от 1 мм. до 24 мм. в 16-24 г.с. Сравнителният анализ е направен с 40 ДБ без серкляж. Проучването е продължило 8 години и целта е била да изследват влиянието на поставен серкляж върху спонтанно преждевременно раждане < 32 г.с. Установяват, че преждевременното раждане е било с честота 20% при групата с поставен серкляж, а в контролната група процентът е бил 50. Заключение от проучването гласи, че при бихориална биамниална двуплодна бременност поставянето на серкляж при къса маточна шийка може да намали честотата на преждевременното раждане (232).

Установихме много други проучвания, които доказват, че профилактичният серкляж при ДБ не води до по-добър изход и по-голяма продължителност на бременността и авторите препоръчват поставянето на серкляж да бъде само при индицирани пациентки (233,234,235).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Гестационният диабет, прееклампися, придружаващи заболявания на жената (освен артериална хипертония и заболявания на щитовидната жлеза) и поставен серкляж не оказват влияние върху гестационния срок на родоразрешение при двуплодна бременност.

ИЗВОДИ

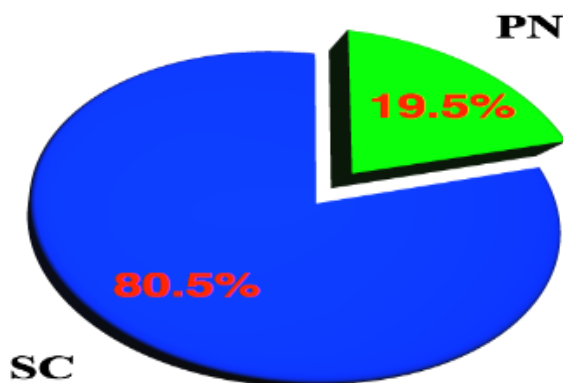
- ❖ От изследваните усложнения на бременността единствено артериална хипертония и заболявания на щитовидната жлеза оказват влияние върху гестационния срок на родоразрешение при двуплодна бременност.
- ❖ Гестационният срок на родоразрешение при различните видове двуплодна бременност в нашето проучване се различава от световните тенденции.

V.6. НАЧИН НА РОДОРАЗРЕШЕНИЕ. ФАКТОРИ, ПОВЛИЯВАЩИ НАЧИНА НА РОДОРАЗРЕШЕНИЕ ПРИ ДВУПЛОДНА БРЕМЕННОСТ

V.6.1. Начин на родоразрешение

V.6.1.1. Нормално раждане

От общо 562 жени, при 110 от тях сме наблюдавали нормално раждане (19.5%), а при останалите 452 жени, начин на родоразрешение е цезарово сечение - 80.5% (Фиг.55).



Фиг. 55 Процентно съотношение на нормално раждане и цезарово сечение

Имаме само една жена, при която първия плод се е родил по нормален механизъм, а втория се е родил чрез цезарово сечение. Касае се за 21 годишна пациентка, постъпила със спонтанно изтекли околоплодни води, Пелвик скор - 1 и гестационен срок при постъпването 30+4 г.с. Пациентката няма придружаващи заболявания, единствено от параклиниката прави впечатление, че стойността на хемоглобина е 77 g/l. След завършване на кортикостероидната профилактика, в 31 г.с. се дава спонтанен ход на раждането и първия плод се ражда след направена епизиотомия в главично предлежание и задоволително за гестационната възраст състояние. След руптурата на околоплодния мехур при втори плод се установява наличен пролапс на ръка и това налага незабавно извършване на цезарово сечение. Операцията е с лапаротомия по Pfannenstiel, разреза на матката е истмиколонгитудинален, не се налага поставянето на дрен и кръвозагубата е 500 мл. Новороденото е в задоволително състояние за гестационната седмица. Не се налага кръвопреливане при тази пациентка.

Такъв начин на раждане при близнаци се наблюдава рядко и в световната практика. В Израел са извършили ретроспективно проучване от 1988г. до 2010г. като са открили 1966 вагинални раждания на първи плод и при 192 от тези раждания се е наложило на втори плод да се прави спешно цезарово сечение. Рисковите фактори, които те установяват гласят: преждевременно раждане, предходно цезарово сечение, абрупцио на плацентата и седалищно предлежание на втори плод. Въпреки начина на раждане на втори плод, те смятат, че краткосрочната прогноза на такива плодове не се различава от тази при вагинално родени близнаци (236). В САЩ провеждат интересно проучване върху 106 двойки близнаци - и двата в главично предлежание. При 17 от жените се е наложило втория плод да се родоразреша по оперативен път и индикациите са били: фетален дистрес, пролапс на пъпна връв, патологично/атипично предлежание на плода или абрупцио на плацентата. Авторите смятат, че цезаровото сечение на втори плод е по-често отколкото се смята в литературата, но няма акушерски параметър, които да се явява предразполагащ фактор (237). Честотата на вагиналното раждане при двуплодна бременност по света е сходна с нашата, като се наблюдава тенденция за увеличаване на вагиналното раждане като метод за родоразрешение при ДБ (238).

Друг авторски колектив от Англия провежда проучване върху 892 жени с бихориална биамниална двуплодна бременност, които са предпочели нормално

раждане като начин на раждане. Изследват честотата на вагинално раждане на двата плода, само на първи плод и последващо цезарово сечение на втори, оперативно вагинално раждане, спешно цезарово сечение и Апгар скор на 5-та минута. Заключение от проучването гласи, че при бихориална биамниална ДБ вагиналното раждане има висок процент на успех и за двата близнака (46.4%) и е ниска честотата на спешно цезарово сечение (34.8%). Авторите смятат, че прилагането на кардиотокографското изследване по време на раждането и адекватната му интерпретация, заедно с овладяването от акушер-гинеколозите на манипулациите, които могат да се наложат при едно нормално раждане на близнаци, биха могли да намалят още повече честотата на спешното цезарово сечение (239).

В нашето проучване, нито една монохориална моноамниална ДБ не е родила по нормален механизъм. Но разгледахме интересно проучване относно нормалното раждане при монохориална моноамниална ДБ, проведено в САЩ. За 15 годишен период са изучени 29 такива бременности, като при 15 от жените раждането е станало чрез планово цезарово сечение, а при останалите 14 раждането е било по нормален механизъм. Не е установена значима разлика в гестационния срок на раждане и интраутеринната смърт, но интракраниалните кръвоизливи на плода са били сигнификантно с по-ниска честота при нормално родилите жени. Техните бебета са били с по-кратък престой в Неонатологично отделение и са имали по-малко респираторни заболявания. Оплитане на пъпните връви на двата плода се е наблюдавало при 28 от плодовете, въпреки това авторите смятат, че при екзактно идентифицирани монохориални моноамниални двуплодни бременности вагиналното раждане е метод на избор (240).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Нормалното раждане през последните години е все по-рядко метод на родоразрешение при двуплодна бременност.

V.6.1.1.1. Начин на раждане на първи плод

От всички 110 жени, родили по нормален механизъм, при 103 от тях първи плод е бил в главично предлежание (93.3%), при 4 новородени раждането е станало при седалищно предлежание по метода на Bracht (3.8%) и при 3 плода

предлежанието е било също седалище, но мануалната помощ е осъществена по класическия способ (2.9%). Данните се проследяват на Фиг.56.

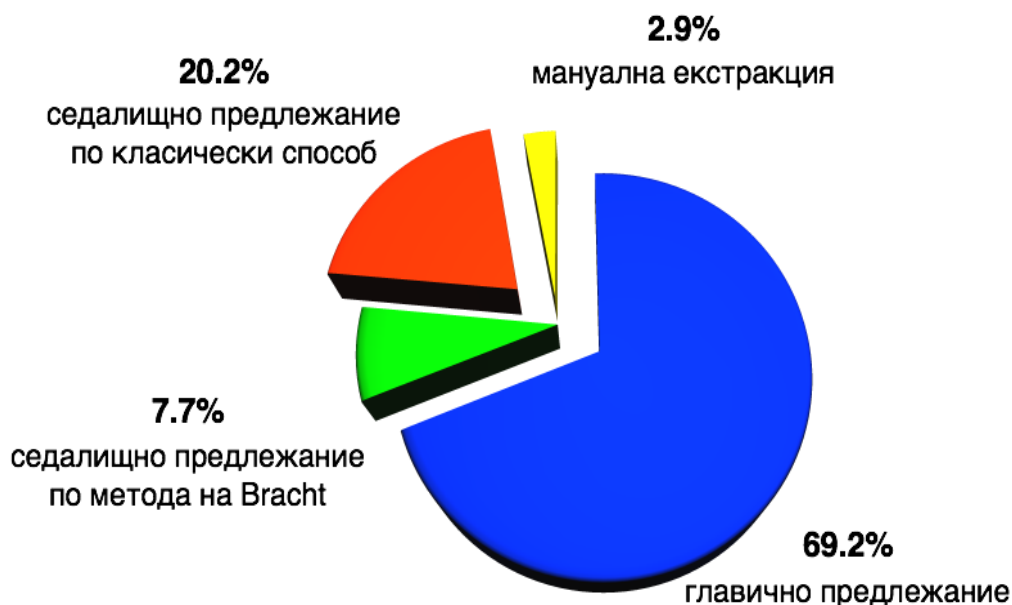


Фиг. 56 Разпределение на различните видове предлежание при раждане на първи плод

Chervenak и съав. още от 1985г. препоръчват вагинално раждане при близнаци да става при първи плод в главично предлежание. В проведеното от тях проучване върху 362 двуплодни бременности, родили по вагинален път, установяват, че при най-много жени (80.9%) първият плод е бил в главично предлежание, както е и в нашето проучване (133).

V.6.1.1.2. Начин на раждане на втори плод

При раждането на втория плод отново най-много сме наблюдавали главично предлежание в 69.9% от случаите (n=78), но този процент е значително по-нисък отколкото при първи плод. При 8 жени, плодът е роден в седалищно предлежание по метода на Bracht (7.7%), при 21 жени – седалище по класически способ (20.2%), и при 3 плода се е наложила мануална екстракция на плода (2.9%). На Фиг.57 са представени описаните данни.

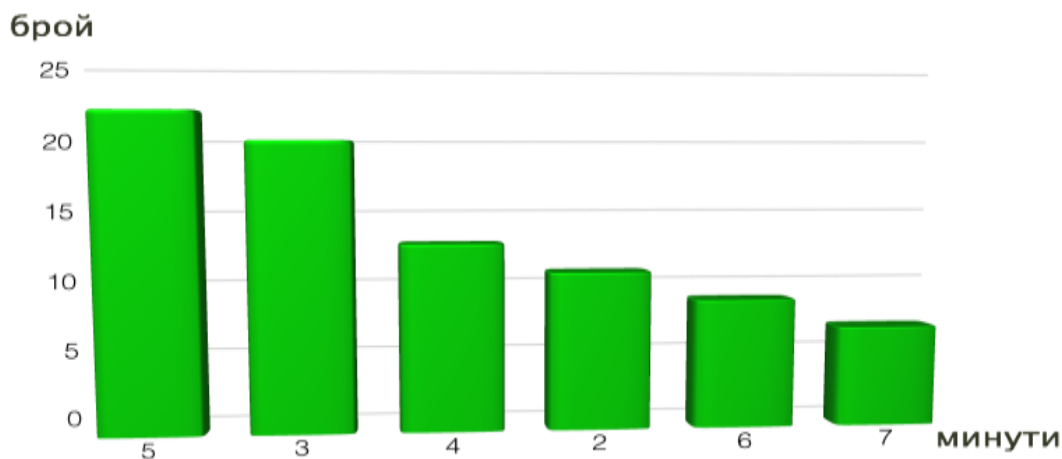


Фиг. 57 Разпределение на различните видове предлежание при раждане на втори плод

Разгледахме проучване, свързано с раждането на втори плод, който не е в главично предлежание, след раждане на първи плод в главично предлежание. Чрез използването на WHO Global Survey установяват риска от лош перинатален изход за втория плод, който не е в главично предлежание и разглеждат усложненията на майката при раждането. Проучването е проведено върху 1424 двуплодни бременности, родили след навършена 32 г.с. От тях, при 25.9% вторият плод не е в главично предлежание. Резултатите им сочат, че цезарово сечение е извършвано по-често, когато вторият плод не е в главично предлежание, сравнено с втори плод в главично предлежание. Устаняват, че Апгар скор на 5 мин. < 7 е по-често при втори плод, който не е в главично предлежание. По отношение на другите изследвани параметри – усложнения при майката по време на раждането, кръвопреливане на майката, прием на новороденото в Интензивно отделение и ранна неонатална смърт, не се установява статистически значима разлика. Авторите смятат, че предлежанието на втория плод не бива да бъде водещо при планиране на вагинално раждане при двуплодна бременност (241).

V.6.1.1.3. Интервал между раждането на първи и втори плод

Нашите резултати сочат, че най-много пациентки имаме с интервал между раждането на двата плода от 5 мин. (n=22). При 20 пациентки сме наблюдавали интервал от 4 мин., при 13 жени интервалът е бил 4 мин., при 11 жени – 2 мин., при 9 жени – 6 мин., и при 7 жени интервалът е бил 7 мин. Най-дългият интервал е 22 мин., а най-краткия – 1 мин. Данните са показани на Фиг.58.



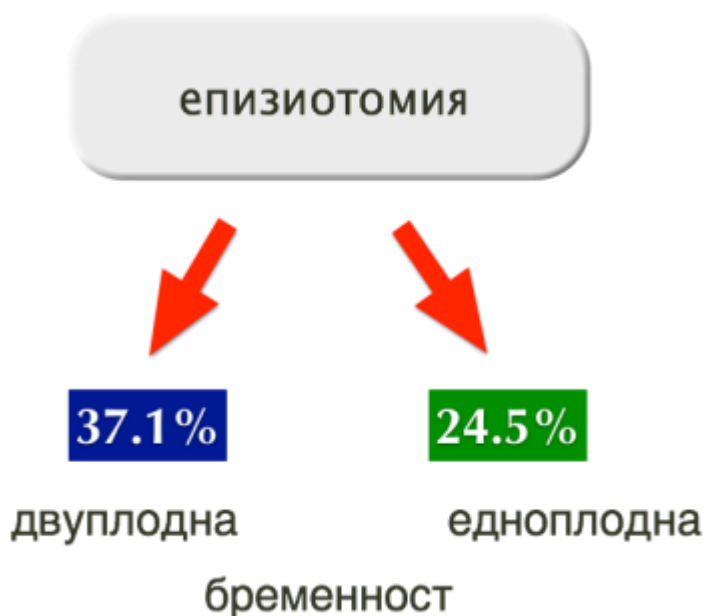
Фиг. 58 Интервал между раждането на първи и втори близнак

Американски автори изследват дали интервалът между раждането на двата плода има отношение към състоянието на втория плод и разглеждат двуплодни бременности, които са родили след 32 г.с. и първия плод е роден в главично предлежание по нормален механизъм. Интервалът се разделя на под 10 минути и над 10 минути, като състоянието на втори плод се отчита в зависимост от рН <7.1 от пъпната връв, престой в Интензивно отделение, респираторен дистрес, интравентрикуларни кръвоизливи и неонатална смъртност. От изследваните 137 жени, при 61 (35.7%) се установява интервал над 10 мин. и се свързва с повишена честота на рН<7.1, но без да има разлика в другите показатели (242). Други авторски колективи също потвърждават заключението, че честотата на метаболитната ацидоза на втори плод се покачва с увеличаване на интервала между раждането на двата близнака. Като установяват, че при интервал над 60 минути, драматично се понижават стойностите на рН на пъпната връв на втория плод (243,244).

V.6.1.1.4. Оперативни методи за разширяване на мекия родов канал

V.6.1.1.4.1. Епизиотомия

От общо 110 жени, родили нормално, при 39 от тях сме установили епизиотомия (37.1%). Сравнихме резултатите с данни за едноплодна бременност за същия период от време и установихме, че честотата на епизиотомията при тях е 24.5%. Смятаме, че полученият резултат при ДБ е дори по-нисък от очакваното, тъй като една от задължителните индикации за епизиотомия е раждане на близнаци. Епизиотомията се извършва преди раждане на първи близнак с цел улесняване на евентуална необходимост от верзия или екстракция на втори близнак. Тъй като голяма част от ражданията при ДБ са в по-ранен гестационен срок и очакваното тегло на плодовете е малко, не при всяка жена е правена епизиотомия (Фиг.59).



Фиг. 59 Честота на епизиотомията при нормално раждане при двуплодна и едноплодна бременност

V.6.1.1.5. Усложнения на нормалното раждане

V.6.1.1.5.1. Разкъсване на маточната шийка

От всички 110 нормално родили жени, при 12 се установи разкъсване на маточната шийка (11.4%). Сравнено с жени с едноплодна бременност от същия изследван период, процентът на това усложнение се среща в 9.8%. Отново, това акушерско усложнение се среща повече при двуплодна бременност – Фиг.60.



Фиг. 60 Честота на разкъсване на маточната шийка при нормално раждане при двуплодна и едноплодна бременност

V.6.1.1.5.2. Разкъсване на перинеум

От общо 110 нормално родили жени с ДБ, руптура на перинеума I ст. сме наблюдавали при 15 жени (14.3%), а руптура II ст. при 3 жени (2.9%). При едноплодна бременност, руптура на перинеума сме установили при 8% от жените. Установяваме по-висок процент на руптура на перинеума при двуплодна бременност - Фиг.61.



Фиг. 61 Честота на руптура на перинеума при двуплодна и едноплодна бременност

V.6.1.1.5.3. Инструментална ревизия на маточната кухина

Инструментална ревизия на маточната кухина при ДБ е наблюдавана при 43 пациентки, което съставлява 41%. При едноплодна бременност, инструментална ревизия е установена при 7%. Смятаме, че високият процент инструментална ревизия се дължи на раждането на повече плодове под 2500 гр. и ревизията се прави поради премагурния характер на раждането, а не поради реални акушерски индикации – Фиг.62.



Фиг. 62 Честота на инструменталната ревизия на матката при двуплодна и едноплодна бременност

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Усложненията при нормалното раждане са по-често срещани при двуплодна бременност, отколкото при едноплодна бременност.

V.6.1.1.6. Оперативни методи на родоразрешение

V.6.1.1.6.1. Мануална екстракция

Мануална екстракция на втори близък при ДБ се е наложила при 2 плода, което съставлява 0.35%. В съвременното акушерство, една от малкото индикации за приложение на мануална екстракция е персистиращо или възникнало напречно положение на втори близък.

V.6.1.1.6.2. Вакуум екстракция

При ДБ, вакуум екстрактор е приложен при 2 жени или 0.35%, а при ЕБ в 6% от жените – Фиг.63.



Фиг. 63 Честота на вакуум екстракцията при двуплодна и едноплодна бременност

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Вакуум екстракция се среща по-рядко при двуплодна бременност, в сравнение с едноплодна бременност. Мануалната екстракция на втори плод остава в арсенала на оперативните техники в съвременното акушерство.

V.6.1.1.7. Кръвозагуба при нормално раждане

- Двуплодна бременност

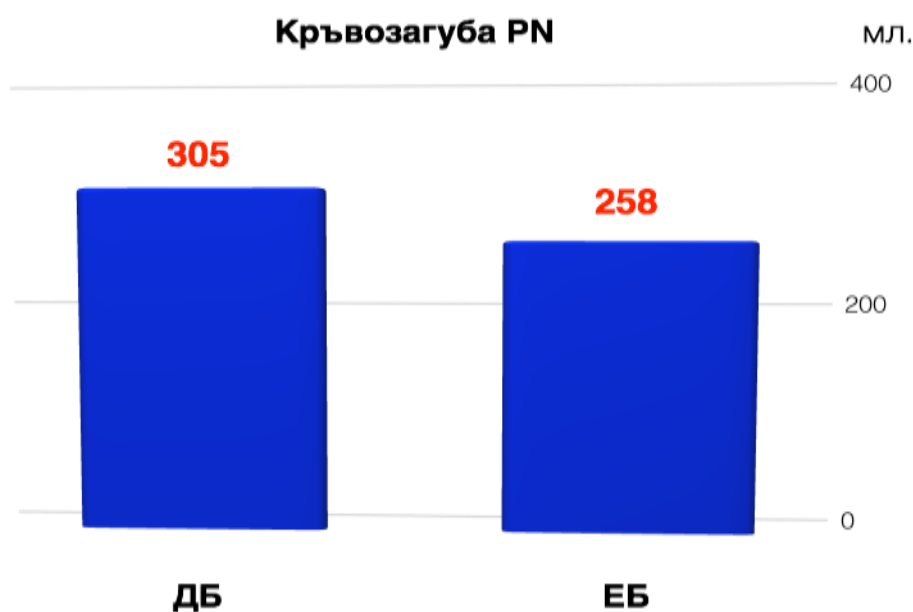
Най-честата кръвозагуба, която сме наблюдавали при двуплодна бременност е 250 мл. при 42 жени, от общо 110 нормално родили пациентки. Най-голямата кръвозагуба е 1000 мл. при пациентка с настъпила атония на матката след нормалното раждане. Средната кръвозагуба при нормално родилите жени е 305.55 мл. – Табл.33.

Табл. 33 Разпределение на нормално родилите пациенти според кръвозагубата

Кръвозагуба (мл.)	Нормално раждане	
	Брой (n)	Процент (%)
200	8	7.5
250	42	38.5
300	29	26.6
350	11	10
400	10	9.4
450	3	3.1
500	4	4.0
1000	1	0.9

➤ Едноплодна бременност

Сравнихме кръвозагубата при нормално раждане и двуплодна бременност с кръвозагубата при едноплодна бременност. Изследвахме 121 жени с едноплодна бременност, родили по нормален механизъм. Установихме, че средната кръвозагуба е била 258.33 мл. и се доказа, че кръвозагубата между двата вида бременности има статистически значима разлика ($p < 0.05$) – Фиг. 64.



Фиг. 64 Кръвозагуба при нормално раждане при двуплодна и едноплодна бременност

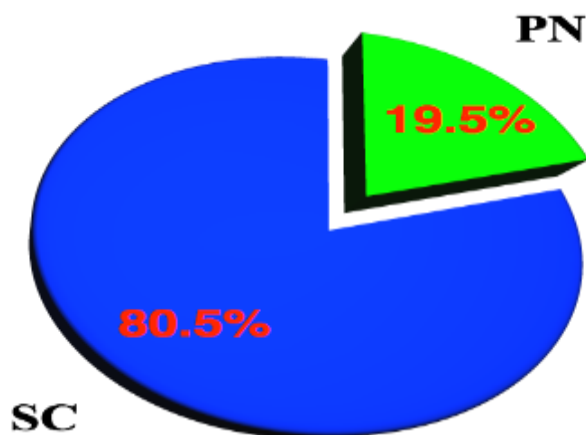
Абсолютно закономерно е, че кръвозагубата при ДБ е по-голяма от тази на ЕБ, тъй като многоплодието е един от рисковите фактори за хипо- и атонични постпартални кръвотечения (15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Кръвозагубата при нормално раждане при двуплодна бременност е по-голяма отколкото при нормално раждане при едноплодна бременност.

V.6.1.2. Цезарово сечение

Цезаровото сечение (SC) е основен метод на избор при родоразрешението на двуплодна бременност (при 80.5% от всички изследвани пациентки) - Фиг.65.

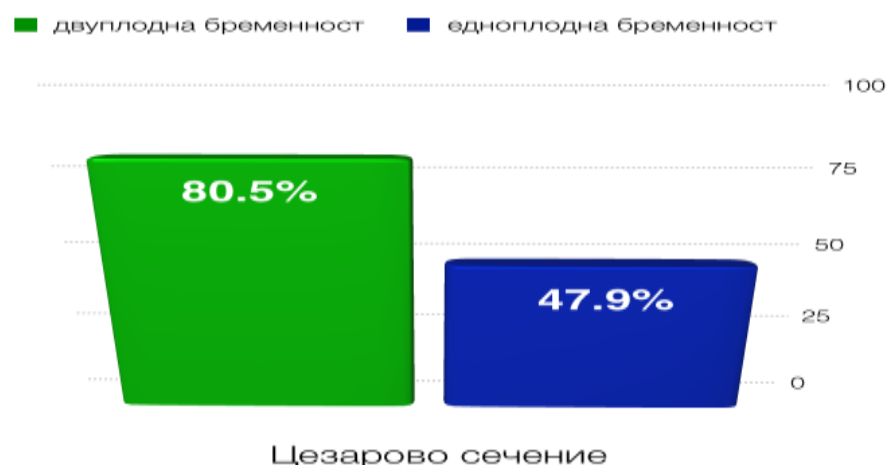


Фиг. 65 Процентно съотношение на нормално раждане и цезарово сечение

Според Barrett и съав., при двуплодна бременност, когато родоразрешението става между 32+0 г.с. и 38+6 г.с. и първия плод е в главично предлежание, плановото цезарово сечение не променя сигнификантно риска от неонатална смърт или сериозна неонатална заболяемост, сравнено с планирано нормално раждане. В проучването са изследвани 1398 жени с ДБ и планово цезарово сечение и 1406 жени с ДБ и планирано нормално раждане. Елективно родоразрешение е извършвано между 37+5 г.с. и 38+6 г.с. (245). Друг авторски колектив от Канада разглежда проучвания между 1980г. и 2001г. и изследва 1932 новородени, с цел да определи дали плановото цезарово сечение е по-добрият вариант за родоразрешение от вагиналното раждане. Стигат до заключение, че плановото цезарово сечение може да намали честотата на ниските стойности на

Апгар скор на 5-та мин. единствено, когато първия плод е в седалищно предлежание. Във всички останали случаи не се установяват доказателства, които да подкрепят плановото цезарово сечение пред вагиналното раждане при ДБ (246).

За изследвания период проучихме и каква е честотата на цезаровото сечение при едноплодна бременност и установихме стойност от 47.94%, като през годините на изследвания от нас период варира в много малки граници (Фиг.66).



Фиг. 66 Честота на цезаровото сечение при двуплодна и едноплодна бременност

Всички автори, писали по темата смятат, че честотата на цезаровото сечение при ДБ в последните години е много по-висока, сравнено с ЕБ и с предходни години (247,248,249).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- През последните години цезаровото сечение е основният начин на родоразрешаване при двуплодна бременност.

V.6.1.2.1. Индикации за цезарово сечение

Данните, относно най-често употребяваните индикации са представени на Табл.34. Разделени са на първа и втора индикация, много рядко е използвана и трета индикация за цезарово сечение.

Табл. 34 Честота на индикациите при цезарово сечение на ДБ, разделени на първа и втора индикация

N	Първа индикация	n	%	Втора индикация	n	%
1	Неблагоприятно разположение на близнаците	234	51.1	Няма	154	33.6
2	Bigemini	47	10.3	Неблагоприятно разположение на близнаците	69	15.1
3	Състояние след цезарово сечение	35	7.6	Bigemini	52	11.4
4	Състояние след стерилитет	22	4.8	Състояние след IVF	24	5.2
5	Прееклампися	18	3.9	Възраст	24	5.2
6	Мониторни данни за страдание на единия плод	15	2.6	Недоносеност	23	4.1
7	Недоносеност	14	2.5	Състояние след стерилитет	23	4.1
8	Възраст	11	1.9	Обременена акушерска анамнеза	14	2.5

Като първа индикация за оперативно родоразрешение най-често се използва неблагоприятно разположение на близнаците (n=234), без да се уточнява какво е точното предлежание на плодовете. При голяма част от пациентките - 122 жени предлежанието е било главично на първи плод и главично на втори плод, а при 74 жени - първият плод е бил в главично предлежание, а вторият – в седалищно. Съществува вероятност близнаците да са променили предлежанието си от провеждане на ултразвуковото изследване (най-често при приемането на пациентката) до родоразрешението, но броят на жените е голям и ние считаме, че не винаги неблагоприятно разположение на близнаците се използва като реална

индикация. При 47 жени, първа индикация е двуплодна бременност, без никакво друго уточняване. При 35 от жените се установи състояние след цезарово сечение, при 22 жени – състояние след стерилитет и с по-малка честота са прееклампсия, мониторинг данни за страдание на единия плод, недоносеност и възраст.

Относно втората индикация, има някои различия – като най-често такава не съществува (n=154). При 69 жени, отново се използва неблагоприятно разположение на близнаците като индикация. При 52 е посочена двуплодна бременност като индикация, при 24 жени – състояние след IVF и възраст, а при 23 жени – недоносеност. По-рядко използвани са състояние след стерилитет и обременена акушерска анамнеза.

Прави впечатление, че най-често като индикация се поставя неблагоприятно разположение на близнаците и двуплодна бременност, което не е коректно и ние горещо препоръчваме уточняване на предлежанието на плодовете, при записване на индикациите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Най-честата индикация за оперативно абдоминално родоразрешение при двуплодна бременност е неблагоприятно разположение на плодовете.

V.6.1.2.2. Вид на операцията

- Двуплодна бременност

От всички 452 пациентки, при 233 цезаровото сечение е било в планов порядък, докато при останалите 225 жени - секцията е било спешно (Фиг.67).



Фиг. 67 Вид на цезаровото сечение, в зависимост от спешността при двуплодна бременност

➤ **Едноплодна бременност**

Сравнихме честотата на цезаровите сечения с 525 едноплодни бременности. Установихме, че при 302 жени е извършено планово цезарово сечение (57.5%). При 223 жени, операцията е била в спешен порядък (42.5%). Описаните данни са на Фиг.68.

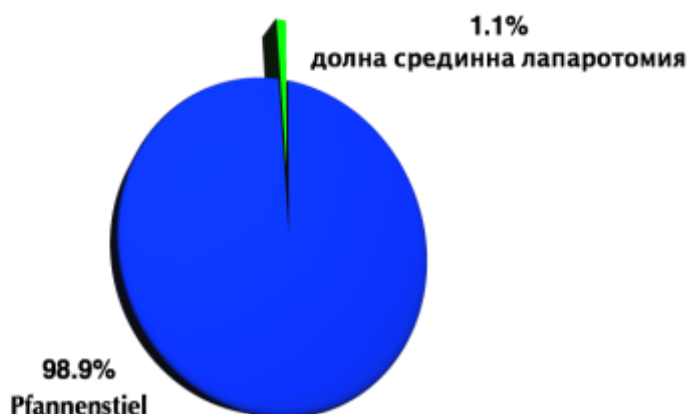


Фиг. 68 Вид на цезаровото сечение, в зависимост от спешността при едноплодна бременност

Не се установява статистически значима разлика за вида цезарово сечение, в зависимост от спешността при ДБ и ЕБ ($p > 0.05$).

V.6.1.2.3. Вид лапаротомия

В 98.9% от случаите, лапаротомията е била по Pfannenstiel, само в единични случаи се е наложило инцизията да бъде чрез долна срединна лапаротомия – при 5 жени (Фиг.69).



Фиг. 69 Видове използвани лапаротомии при двуплодна бременност

На Табл.35 са изброени случаите, когато се е наложило използването на долна срединна лапаротомия.

Табл. 35 Индикации за долна срединна лапаротомия при двуплодна бременост

Индикации за долна срединна лапаротомия	Брой жени
Placenta praevia	2
Клинични и ултразвукови данни за тиха руптура на матката	1
Начален HELLP синдром	1
Пролапс на пъпна връв	1

Долна срединна лапаротомия най-често се използва при случай на спешност и необходимост от бързо родоразрешение – или при фетално страдание на плода, или при индикации от страна на майката - тежко заболяване на жената, ниско разположена плацента, предлежащ миомен възел, предходна долна срединна лапаротомия (15).

V.6.1.2.4. Вид на маточния разрез

От общо 452 жени с ДБ, родили по оперативен път, при 440 жени е бил използван истмикотрансверзален разрез на матката (97.4%). При 12 жени се е наложило разрезът на матката да бъде истмиколонгитудинален (2.6%) – Фиг.70.



Фиг. 70 Видове използвани разрези на матката при двуплодна бременност

На Табл.36 са посочени причините, които са наложили използването на истмиколонгитудинален разрез на матката.

Табл. 36 Индикации за истмиколонгитудинален разрез на матката при двуплодна бременност

Индикации за истмиколонгитудинален разрез на матката	Брой жени
Недоносеност	5
Placenta praevia totalis	3
Миомектомия	2
Начален HELLP синдром	1
Тиха руптура на матката	1
Ниско разположена плацента	1

Истмиколонгитудинален разрез по-често се използва при двуплодна бременност, тъй като често близнаците се родоразрешават в по-ранен гестационен срок и липсва добре развит долен утеринен сегмент. Друга причина може да бъде неправилно положение и взаимно разположение на плодовете вътре в матката и очакваното затруднение при екстракцията на плодовете (143). Предимствата на този вид разрез се свързват с улесняване достъпа до плодовете, улесняване екстракцията и намаляване на травматичните увреди на плодовете, намаляване на честотата на тежките кантови разкъсвания и общата оперативна кръвозагуба (15,149).

V.6.1.2.5. Вид на анестезията

От общо 452 жени с ДБ, родили чрез цезарово сечение, при 445 жени е използвана спинална анестезия (97.2%). При 11 жени е използвана ендотрахеална анестезия (2.4%), а само при 2 жени е приложена епидурална анестезия (0.4%). На Фиг.71 са илюстрирани видовете използвана анестезия.



Фиг. 71 Вид използвана анестезия при двуплодна бременност

Техниките на проводната регионална аналгезия – спинална и епидурална са утвърдени в практиката, с доказана ефективност и липса на странични ефекти. Като непосредствена подготовка е необходимо единствено балансирано увеличение на кръвния обем, чрез венозни вливания. След извършването на аналгезията, операционната маса се накланя на 10-15 градуса наляво, тъй като при двуплодна бременност проявите на “supine syndrome” са по-чести и по-силно изразени (143).

Ендотрахеална анестезия най-често се използва при тежки заболявания на бременната (сърдечно-съдови и белодробни заболявания, шок) или тежки състояния, произтичащи от бременността (тежка прееклампсия, екламптичен гърч, абрупцио на плацентата, ниско разположена плацента). Анестезията се провежда по общите реанимационни и анестезиологични индикации (143).

V.6.1.2.6. Кръвозагуба при цезарово сечение

- Двуплодна бременност

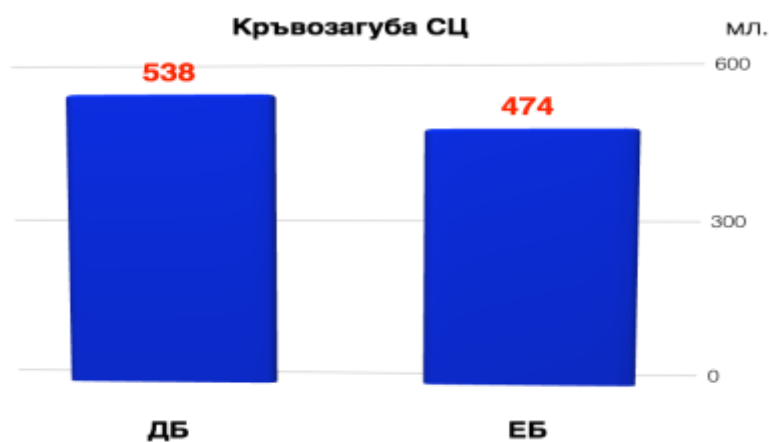
Средната кръвозагуба при цезарово сечение е 538.54 мл. – Табл.37. При 199 от изследваните жени кръвозагубата е била 500 мл., при 97 жени е била 400 мл., а при 66 жени кръвозагубата е била 600 мл.

Табл. 37 Разпределение на родилите чрез цезарово сечение пациентки според кръвозагубата

Кръвозагуба (мл.)	Нормално раждане	
	Брой (n)	Процент (%)
250	1	0.2
300	1	0.2
400	97	22
450	20	4.2
500	199	44.0
550	6	1.1
600	66	14.4
700	19	4.2
750	1	0.2
800	25	5.3
900	4	0.9
1000	10	2.2
1200	4	0.9
1300	1	0.2

➤ Едноплодна бременност

При ЕБ средната кръвозагуба е 474.10 мл. (Фиг.72)



Фиг. 72 Средна кръвозагуба при цезарово сечение при двуплодна и едноплодна бременност

Изследвахме кръвозагубата при 525 жени с едноплодна бременност и извършихме сравнителен анализ.

Установи се статистически значима разлика между кръвозагубата при цезарово сечение между ДБ и ЕБ ($p < 0.05$). Тези резултати са закономерни, тъй като при двуплодна бременност плацентарното ложе е с по-голяма площ, често се наблюдава намалена контрактилност на маточната мускулатура след екстракция на плодовете и също така маточните съдове са по-дилатирани, което увеличава кръвозагубата при маточната инцизия (143).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Кръвозагубата по време на цезаровото сечение е по-голяма при двуплодна бременност, отколкото при едноплодна бременност.

V.6.2. Влияние на определени фактори върху начина на родоразрешение при ДБ

V.6.2.1. Влияние на възрастта върху начина на раждане

Данните сме посочили на Табл.38.

Табл. 38 Разпределение на жените с възраст над 35 години според начина на родоразрешение

Възраст	Вид на раждане					
	Нормално раждане			Цезарово сечение		
	п	% от групата	% от всички	п	% от групата	% от всички
<35	97	22.1	17.2	341	77.9	60.6
>35	13	10.4	2.3	112	89.6	19.9
Общо	110	19.5	19.5	453	80.5	80.5

В нашето проучване, жените с двуплодна бременност и възраст над 35 год. са общо 125. От тях само 13 (10.4%) са жените родили по нормален механизъм, а останалите 112 жени са родили чрез цезарово сечение (89.6%). При жените под 35 годишна възраст прави впечатление, че процентът на родилите по нормален

механизъм е 2 пъти по-висок (22.1%), а цезаровото сечение е с около 10% по-ниска стойност (77.9%). Установи се статистически значима зависимост между възрастта и вид на раждане ($\chi^2=8,535$, $p=0,003 < 0.01$).

Американски автори провеждат 9 годишно проучване с основна цел да сравнят жени с двуплодни бременности, родили нормално с такива, родили чрез цезарово сечение. Изследвали са 286 жени, които са имали желание и раждането е започнало по нормален механизъм. Един от резултатите им показва, че възраст на пациентката над 35 год. и нулипаратет са независими рискови фактори за цезарово сечение, което напълно подкрепя нашите данни (250).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Процентното съотношение на нормално родилите жени е по-голямо при жени под 35 годишна възраст, докато чрез цезарово сечение са родоразрешени по-голям процент от жените над 35 години.

V.6.2.3. Влияние на Pelvic score (PS) върху начина на раждане

Разпределихме всичките си 562 пациентки в две групи в зависимост от стойността на PS: < 5 или > 5 . Установихме, че при PS > 5 има 2 пъти повече нормални раждания, като при само 11.9% от всички жени с PS > 5 е извършено цезарово сечение. В проучването достигнахме до заключение, че основният начин на родоразрешение при ДБ е цезарово сечение и 453 жени са родили по този начин. Прави впечатление, че при 386 жени (68.7%) оперативният начин на родоразрешение е приложен при PS < 5 (Табл.39).

Табл. 39 Влияние на Пелвик скор върху начина на раждане

Вид на раждане	Pelvic score				Общо	
	< 5		> 5			
	n	%	n	%	n	%
Нормално раждане	38	6.8	71	12.6	109	19.4
Цезарово сечение	386	68.7	67	11.9	453	80.6
Общо	424	75.4	138	24.6	562	100

Тези резултати показват статистически значима разлика и потвърждават, че Pelvic score има влияние върху начина на родоразрешение при ДБ ($p=0.000$).

В нашето проучване, нито една жена с двуплодна бременност не е подлежала на индукция на раждането, без значение какъв е бил Пелвик скор, какво е било предлежанието на плодовете, тазовите диаметри на жената и размерите на плодовете. В чуждестранни проучвания се натъкнахме на данни за провеждани изследвания върху индукция на раждането при ДБ и дори сравняване на индукция с простагландини с индукция, проведена чрез амниотомия и включване на Окситоцин. Разгледани са 368 двуплодни бременности, при които първият плод е бил в главично предлежание. Честотата на цезаровото сечение в двете групи е идентична (40.5%), но това е значително по-нисък процент, сравнен с нашите резултати. Като независими рискови фактори за завършване на индукцията със спешно цезарово сечение се посочват нулипаритет на жената, напреднала възраст и втори плод, които не е в главично предлежание. Не откриват значима разлика в двете групи относно майчина и неонатална смъртност и заболяемост. Авторите установяват, че рискът от спешно цезарово сечение е сигнификантен, но независим от вида на индукцията. Заключението гласи, че индукция на раждането при двуплодна бременност е напълно постижим начин за родоразрешение (251).

Друг авторски колектив във Франция извършва сравнителен анализ на индукция на раждането при едноплодна и двуплодна бременност, проведена по техния протокол за индукция на едноплодна бременност – интраутеринен балон катетър и/или Dinoprostone/Oxytocine. Критериите за включване в проучването са покрили 156 двуплодни бременности (след 36 г.с. с главично предлежание на първи плод) и са сравнени с 156 едноплодни бременности. Процентът на неуспешна индукция, завършила с цезарово сечение е сходен при двете групи – само 14.7% при ДБ и 13.5% при ЕБ. Като рискови фактори, свързани с неуспешна индукция, се посочват нулипаритет и Пелвик скор < 5 в началото на индукцията. Заключението на авторите гласи, че протоколът за индукция при ЕБ може безопасно да се използва при двуплодна бременност и че самата двуплодна бременност не е рисков фактор за неуспешна индукция (252).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Pelvic score има ясно влияние върху начина на раждане, като при $PS > 5$ се установяват повече нормално родили жени.

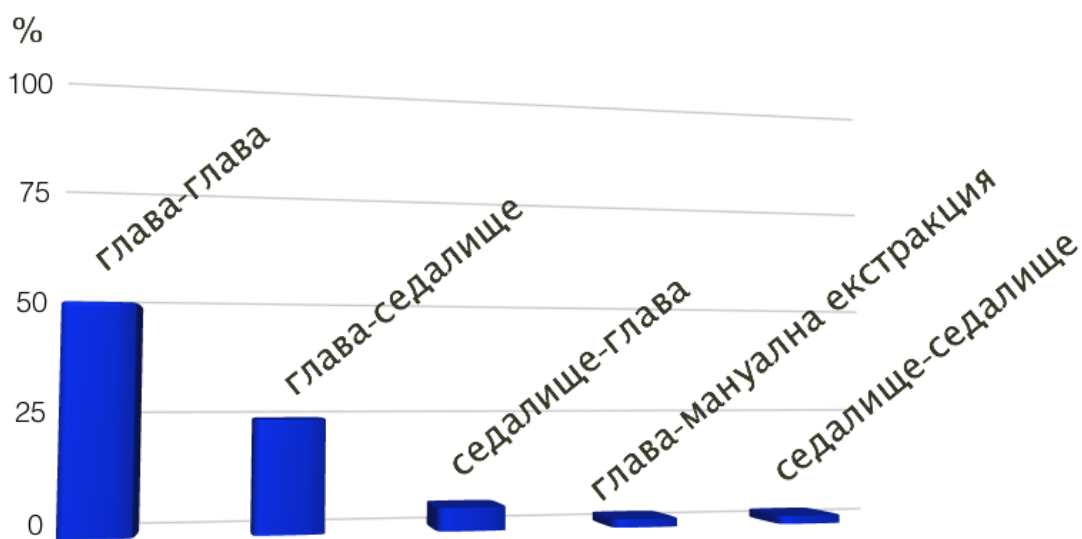
V.6.2.4. Влияние на разположението на плодовете в матката върху начина на раждане

Разгледахме какво е разпределението на пациентките, според всички възможни комбинации на предлежащата част на първи плод и на втори плод. Когато и двата плода са в главично предлежание, процентът на нормално раждане е 35.1%, а на цезаровото сечение е 64.9%, което съществено се отличава от процентното разпределение на всички жени – нормално раждане в 19% и цезарово сечение в 81% от случаите. При разположение на първи плод в главично и втори плод в седалищно предлежание, процентите се доближават до общите, но все пак са пониски. Това говори, че нормално раждане се води и при предлежание глава-седалище. При всички останали предлежания на плодовете, цезаровото сечение абсолютно доминира като метод на родоразрешение. Установи се статистически значима разлика при изследване на двата параметъра: разположение на плодовете в матката и начин на родоразрешение, като $\chi^2 = 51,087$, $p < 0.001$ (Табл.40).

Табл. 40 Разпределение на пациентките, в зависимост от предлежанието на плодовете в матката и начина на родоразрешение

Разположение на плодовете	Нормално раждане		Цезарово сечение		Общо (n)
	n	%	n	%	
глава-глава	66	35.1	122	64.9	188
глава-седалище	25	25.3	74	74.7	99
седалище-седалище	1	2.1	46	97.9	47
седалище-глава	5	8.8	52	91.2	57
глава-напречно	9	10	81	90	90
седалище-напречно	2	3.5	55	96.5	57
напречно-напречно	0	0	17	100	17
напречно-глава	0	0	5	100	5
напречно-седалище	0	0	2	100	2

За пълнота на изследването разгледахме какво е разпределението на предлежанията на плодовете само при нормалното раждане. На следващата Фиг.73 сме представили графичното разпределение на родилите по нормален механизъм жени и процентното разпределение на видовете предлежания. От всички нормално родили жени – 110 броя, при 48% от тях предлежанието на плодовете е било глава-глава. При 24% от жените, предлежанието е било глава-седалище, като при 17 % седалищния плод се е родил по класическия способ, а в 7% по метода на Брахт. При 5% от жените, разположението на плодовете е било седалище-глава, като при 3% седалището е родено по класическия способ, а в 2% по метода на Брахт. В 1.8% от случаите сме наблюдавали раждане при главично предлежание, последвано от мануална екстракция на седалище при втория плод. При 0.9% от жените и двата плода са родени в седалищно предлежание по метода на Брахт, а при останалите 0.9% - първият плод е роден по метода на Брахт, а вторият - по класическия способ.



Фиг. 73 Разпределение на предлежанията на плодовете при нормално раждане

Автори от САЩ публикуват проучване за предлежанието на плодовете и успехът на вагиналното раждане при ДБ. Въпреки, че в тяхната болница имат голям и успешен опит с вагинално раждане при главично предлежание на първи близък и имат създадени клинични алгоритми за поведение при вагинално раждане на ДБ, честотата на планираните цезарови сечения остава висок. Тази висока

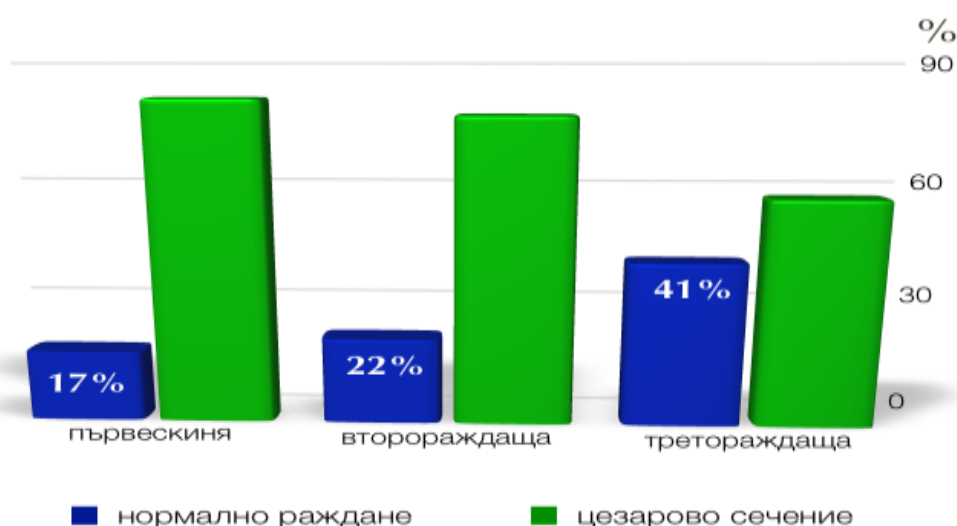
честота, те си обясняват с притесненията на акушерите от водене на раждането на втория близък, когато той не е в главично предлежание. Пациентките, включени в проучването са 349, като от тях при 73% близнаците са били в главично предлежание, а в 27% първият близък е в главично предлежание, а вторият не е в главично предлежание. Резултатите показват, че честотата на вагиналното раждане е в сравними граници, независимо дали вторият близък е в главично или в друго предлежание. Затова те подкрепят нормалното раждане при ДБ, особено когато първият плод е в главично предлежание, независимо от предлежанието на втория плод (253).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Разположението на плодовете в матката има пряко отношение към начина на раждане, като най-често нормално раждане сме наблюдавали при два плода в главично предлежание.

V.6.2.5. Влияние на паритета върху начина на раждане

Установихме, че при първескините само 17.5% от жените са родили по нормален механизъм (77 жени). Докато при второраждащите с едно нормално предходно раждане установихме, че нормално раждане е имало в 22% (или при 24 жени). В групата на третораждащите пациентки нормално раждане се наблюдава при 41% от жените (n=5). На Фиг.74 сме илюстрирали тези резултати.



Фиг. 74 Влияние на предходни нормални раждания върху начина на раждане при ДБ

Доказахме, че наличието на предходни нормални раждания влияе върху начина на раждане при двуплодна бременност ($\chi^2=6,165$, $p=0,013$).

Автори от САЩ провеждат 10 годишно проучване върху 5573 жени с ДБ. Достигат до заключение, че вагинално са родили 35% от бременните с близнаци жени, докато при второ- и третораждащи този процент се покачва на 63%. Тези резултати съвпадат с тенденцията за покачване на нормалното раждане с покачване на паритета, установена в нашето проучване (254).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Нормалното раждане при двуплодна бременност се наблюдава по-често при жени с едно и повече предходни нормални раждания.

ИЗВОДИ

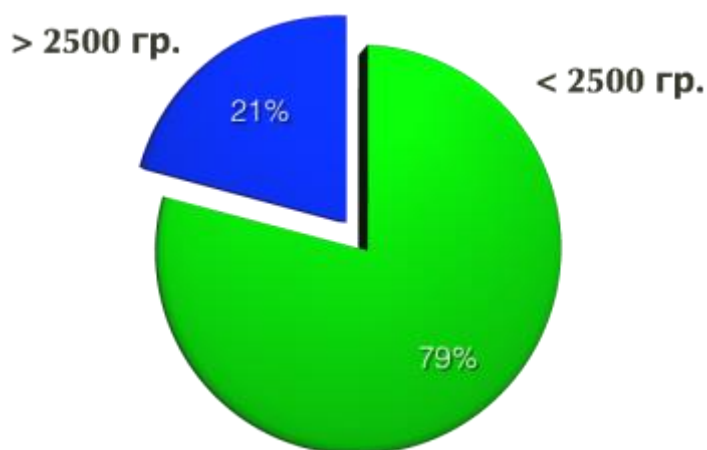
- ❖ Цезаровото сечение е основен метод на родоразрешение при двуплодна бременност.
- ❖ Възраст на жената под 35 години, Pelvis score > 5 и главично предлежание на двата плода са благоприятни условия за нормално раждане.
- ❖ И при двата вида начини на раждане кръвозагубата е по-голяма в сравнение с едноплодна бременност.

V.7. ОПРЕДЕЛЯНЕ СЪСТОЯНИЕТО НА НОВОРОДЕНОТО

V.7.1. Антропомертични показатели на новородените

V.7.1.1. Тегло на първи плод

При изчисляване на теглото на първи плод, от общо 562 първи плода сме остранили теглото на 3-те интраутеринно загинали плода и така получаваме общ брой на първи близнаци – 559. Установихме, че при първи плод повече са недоносените новородени под 2500 гр. - 79.2% ($n=442$), а доносените новородени над 2500 гр. са 20.8% ($n=117$) - Фиг.75.



Фиг. 75 Разпределение на новородени първи плодове в зависимост от доносеността

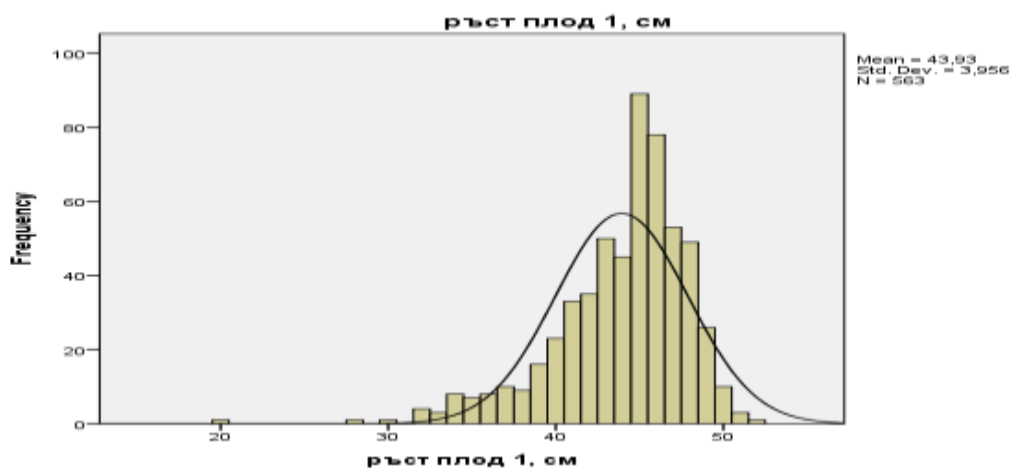
Разгледахме какво е разпределението на първите плодове, в зависимост от степените на недоносеност. Най-много плодове има в групата на I ст. недоносеност - 37.9%, по-малко от плодовете са в групата на II ст. недоносеност - 23.3%. С III ст. недоносеност са 13.3% от плодовете, а с IV ст. недоносеност са 4.6% от плодовете - Табл.41.

Табл. 41 Разпределение на първи плод в зависимост от степените на недоносеност

Степени на недоносеност	Тегло на новородените (грамове)	Брой (n)	Процент (%)
Доносен плод	>2500	117	20.8
I	2000-2499	212	37.9
II	1500-1999	131	23.3
III	1000-1499	74	13.3
IV	<999	25	4.6

V.7.1.2. Ръст на първи плод

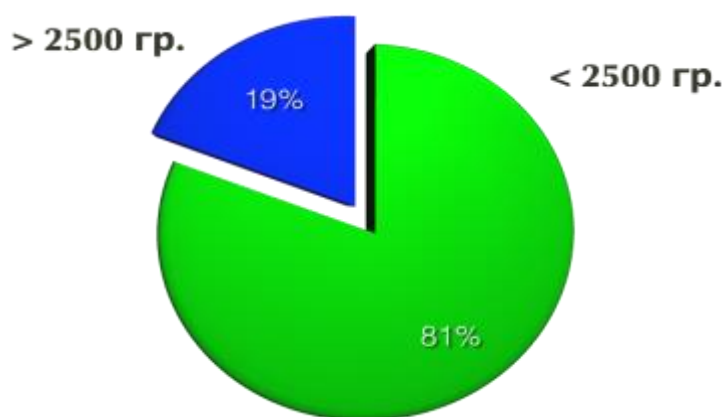
Среден ръст на първи плод е 43.93 см. (Фиг.76).



Фиг. 76 Среден ръст на първи плод

V.7.1.3. Тегло на втори плод

При изчисляване на теглото на втори плод от общо 562 първи плода сме остранили теглото на 9-те интраутеринно загинали плода и така получаваме общ брой на втори близнаци – 553. Установихме, че и при втори плод повече са недоносените новородени под 2500 гр. - 81.1% (n=450), а доносените новородени над 2500 гр. са 18.9% (n=106) – Фиг.77.



Фиг. 77 Разпределение на новородени втори плодове, в зависимост от доношеността

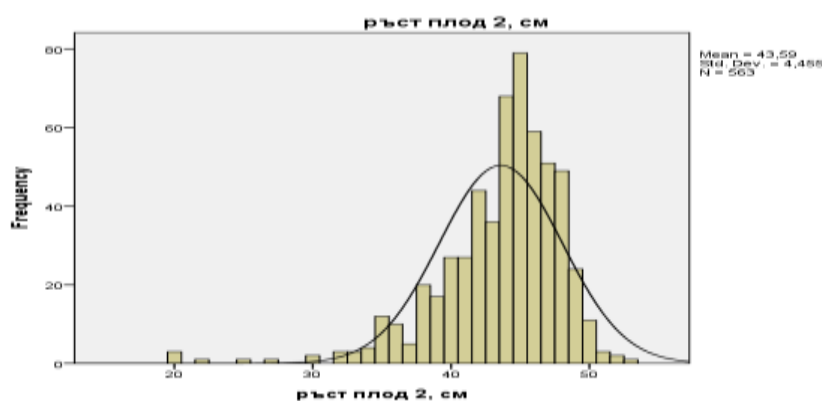
Разгледахме какво е разпределението на вторите плодове в зависимост от степените на недоносеност. Най-много плодове има с I ст. недоносеност - 34.9%, по-малко, но все пак много от плодовете са в групата на II ст. недоносеност - 23.7%. С III ст. недоносеност са 16.9% от плодовете, а с IV ст. недоносеност са 5.7% от плодовете – Табл.42.

Табл. 42 Разпределение на втори плод, в зависимост от степените на недоносеност

Степени на недоносеност	Тегло на новородените (грамове)	Брой (n)	Процент (%)
Доносен плод	>2500	106	18.9
I	2000-2499	196	34.9
II	1500-1999	133	23.7
III	1000-1499	95	16.9
IV	<999	32	5.7

V.7.1.4. Ръст на втори плод

Среден ръст на втори плод е 43.59 см. (Фиг.78).



Фиг. 78 Среден ръст на втори плод

V.7.1.5. Сравнителен анализ на теглото и степени на недоносеност при новородени от двуплодна и от едноплодна бременност

Прави силно впечатление, че при едноплодна бременност 85.5% (n=552) от плодовете са родени с тегло над 2500 гр., като новородените с тегло под 2500 гр. са най-много при I ст. на недоносеност – 7.2% (n=47). Докато при двуплодна бременност само около 20% са новородените над 2500 гр. (n=117 и n=106). От голямо значение е, че при всяка една от различните степени на недоносеност, плодовете при двуплодна бременност са около 5 пъти повече в сравнение с едноплодна бременност –Табл.43.

Табл. 43 Разпределение на теглото при първи и втори плод при ДБ и при ЕБ

Степени на недоносеност	Тегло на новородените (грамове)	Двуплодна бременност Първи плод		Двуплодна бременност Втори плод		Едноплодна бременност	
		n	%	n	%	n	%
Доносен плод	>2500	117	20.8	106	18.9	552	85.5
I	2000-2499	212	37.9	196	34.9	47	7.2
II	1500-1999	131	23.3	133	23.7	28	4.3
III	1000-1499	74	13.3	95	16.9	16	2.6
IV	<999	25	4.6	32	5.7	2	0.4
Общо		559	100	553	100	645	100

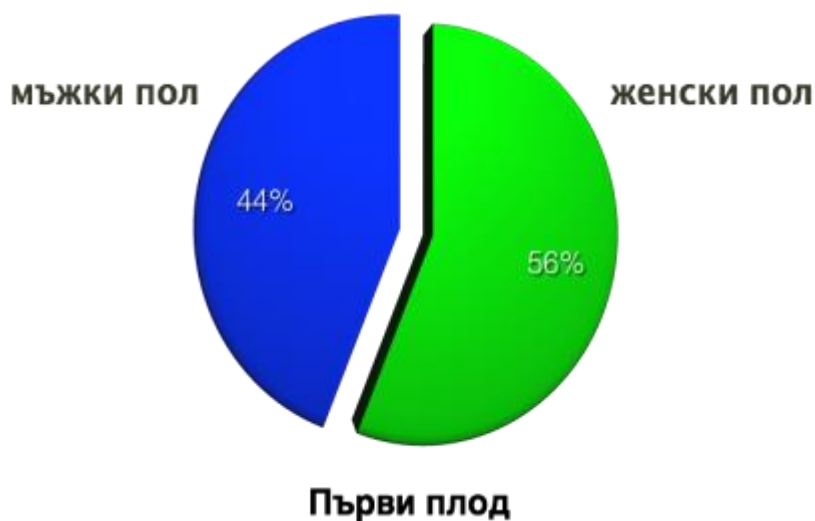
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- При двуплодна бременност има 4 пъти повече недоносени новородени, в сравнение с едноплодна бременност.

V.7.1.6. Пол на новородените

- Пол на първи плод

От общо 562 новородени установихме, че от женски пол са 316 новородени (56.3%), а от мъжки пол са 246 новородени (43.7%) - Фиг.79.



Фиг. 79 Разпределение на първи плод по пол

➤ Пол на втори плод

При втори плод от общо 562 новородени, при 296 установихме женски пол (52.8%), а при 266 – мъжки пол (47.2%) – Фиг.80.



Фиг. 80 Разпределение на втори плод по пол

И при двата плода наблюдаваме по-често женски плодове, което не съвпада с общата тенденция на 103 момчета да се раждат 100 момичета. Вероятно има отношение начина на забременяване и прилагането на асистиран репродуктивни технологии в установеният от нас превес на момичета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- При двуплодна бременност се раждат повече женски плодове.

V.7.2. Състояние на новородените при раждането

V.7.2.1. Апгар скор на 1-ва и 5-та минута, рН на първи плод, в зависимост от начина на родоразрешение

Установихме, че при първи плод има статически зависима разлика между начина на раждане и състоянието на новороденото при раждането ($p < 0.05$). Най-високи стойности на Апгар скор на 1 мин. и 5 мин. сме констатирани при новородени, родоразрешени чрез планово цезарово сечение – съответно 6.84 и 8.12. Вероятно тези резултати се дължат на факта, че при планово цезарово сечение плодовете са в по-късен гестационен срок и са достигнали определена зрялост. При спешно цезарово сечение стойностите на Апгар скор на 1 мин. и 5 мин. са с по-ниски

стойности, сравнено с планово цезарово сечение – 6.21 и 7.37. Най-вероятно, по-ниските стойности при спешното цезарово сечение се дължат на придружаващи заболявания на майката, като причина за спешността на операцията (пreekлампсия, гестационен диабет, майчино-фетална инфекция) и/или наличие на фетално страдание, като индикация за цезаровото сечение. Най-ниски стойности сме получили при нормално раждане на първи близък – 6.57 и 7.24. Нормално раждане при близници се води при бременни с по-ранен гестационен срок, където плодовете са малки и вероятно една основна причина за ниските стойности се явява недоносеността на плодовете, а не начинът на родоразрешение. Стойностите на рН (норма 7.35-7.45) също имат такова разпределение - най-високо рН сме наблюдавали при планово сезарово сечение - 7.29, по-ниско е при спешно цезарово сечение - 7.25 и най-ниски стойности има при нормалното раждане – 7.16. Описаните данни се проследяват на Табл.44.

Табл. 44 Влияние на начина на родоразрешение върху състоянието на новороденото при раждане – първи близък

Начин на раждане	Apgar 1	Apgar 5	рН
PN (n=110)	6.57	7.24	7.16
Планово SC (n=233)	6.84	8.12	7.29
Спешно SC (n=225)	6.21	7.37	7.25
Ниво на значимост	p<0.05	p<0.05	p<0.05

V.7.2.2. Апгар скор на 1-ва и 5-та минута, рН на втори плод, в зависимост от начина на родоразрешение

Състоянието на втори близък е по-критично от състоянието на първи близък. Всички стойности на Апгар скор и рН са по-ниски от тези при първи близък, което абсолютно се потвържава от световни автори –Табл.45.

Табл. 45 Влияние на начина на родоразрешение върху състоянието на новороденото при раждане – втори близък

Начин на раждане	Apgar 1	Apgar 5	pH
PN (n=110)	5.81	7.01	7.14
Планово SC (n=233)	6.75	8.03	7.26
Спешно SC (n=225)	6.14	7.31	7.20
Ниво на значимост	p<0.05	p<0.05	p<0.05

Автори от САЩ провеждат 10 годишно проучване върху 5573 жени с ДБ и съответно техните двойки близнаци. Целта на прочването е да изследват изхода от бременността, във връзка с усложнения при майката и неонатални проблеми при вагинално раждане, спешно цезарово сечение, и планово цезарово сечение. Достигат до заключение, че вагиналното раждане и спешното цезарово сечение се свързват със сигнификантно по-висока честота на интра- и постпартално кървене, инфекция и нисък Апгар скор на 5 минута, сравнено с планово цезарово сечение. Резултатите от това проучване се припокриват с получените от нас резултати (254).

Между Апгар скор на 1 и 5 мин. на първи и втори близък, се открива разлика в стойностите, но тя не е статистически значима ($p>0.05$). Друг авторски колектив също получава съпоставими с нашите резултати относно Апгар скор на първи и втори близък и не установяват статистически значима разлика в стойностите. Те също взимат под внимание начина на раждане (255).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Апгар скор на 5-та мин. е над 7 при двата близка, което се свързва с добра дългосрочна прогноза.

V.7.3. Неонатална смъртност

Разгледахме каква е неонатална смъртност при всички живородени деца в нашата болница и какъв е дялът на двуплодната бременност в общата неонатална смъртност. Установихме, че през 2010г. са починали общо 27 новородени, като 10 от тях са близнаци (37.03%). През 2011г. са починали 33 новородени, от които 5 са били близнаци (15.15%), през 2012г. са починали общо 25 новородени, като 5 от тях са били близнаци (6.13%). През 2013г. са починали 22 новородени, от които само 1 от двуплодна бременност (4.54%), а през 2014г. имаме общо 20 починали новородени, като 5 са били близнаци (25%). Изчислихме, че дялът на починалите близнаци е 20.3% от общата неонатална смъртност – Фиг.81.



Фиг. 81 Дял на починалите близнаци от общата неонатална смъртност

На следващата Табл.46 разглеждаме какво е разпределението на неонаталната смъртност при всички новородени за изследвания от нас период и при новородени от двуплодна бременност, като неонаталната смъртност е разделена на ранна (до 7 ден) и късна (до 28 ден). През първата година на изследвания период установяваме по висока неонатална смъртност спрямо останалите години, като тогава е и най-голям дялът на починалите близнаци (2.69‰). През следващите 4 години се наблюдава отчетлив спад на неонаталната смъртност, като достига най-ниските си стойности през 2014г. от 4.88‰. През 2013г. е най-нисък дялът на починалите близнаци – 0.25‰.

Табл. 46 Обща, ранна и късна неонатална смъртност при всички живородени и при родени от двуплодна бременност новородени

Година	Неонатална смъртност (‰)	Ранна неонатална смъртност (‰)	Късна неонатална смъртност (‰)	Неонатална смъртност (‰)	Ранна неонатална смъртност (‰)	Късна неонатална смъртност (‰)
	Обща			Двуплодна бременност		
2010	7.29	3.56	3.24	2.69	1.89	0.80
2011	9.36	4.90	4.82	1.41	0.56	0.85
2012	6.13	3.68	2.29	1.22	0.98	0.24
2013	5.57	2.40	2.28	0.25	0	0.25
2014	4.88	4.15	0.73	1.21	0.24	0.97

Честотата на неонаталната смърт има постоянна тенденция към намаляване, при увеличаване срока на родоразрешение при бихориална и монохориална двуплодна бременност (256).

Установихме, че при 79.6% от починалите близнаци полът е бил мъжки. Считаме, че мъжкият пол е рисков фактор за неонатална смърт.

Разгледахме дали има зависимост между неонаталната смъртност при сравняване на първи и втори близнак. Получихме, че първи близнак е починал в 34.6% от случаите, докато втори близнак е починал в 65.4%. Установи се, че върху неонаталната смъртност има влияние поредността на раждане на близнаците, като по-често се наблюдава при втори близнак ($p < 0.05$) – Фиг.82.



Фиг. 82 Неонатална смъртност при първи и втори близнак

Други автори от няколко проучвания също установяват тенденция втори близнак да има по-висока неонатална смъртност. Първият авторски колектив изследва 465 раждания при двуплодна бременност, като един от получените резултати гласи, че се наблюдава по-висока неонатална смърт при втори близнак (257).

Друго ретроспективно проучване за периода 2007-2011г. върху 2170 двуплодни бременности разглежда каква е неонаталната заболяемост и смъртност. В него също се достига до заключението, че неонаталната смъртност е с по-висока честота при втори близнак, сравнено с първи близнак (258).

Разгледахме какво е теглото на починалите в неонаталния период близнаци и установихме, че над 2500 гр. няма нито едно починало новородено от ДБ, като най-много са починалите под 999 гр. (61.5%) – Табл.47. Тези резултати говорят, че самата двуплодна бременност и усложненията ѝ водят до по-ранното родоразрешение и повече недоносени новородени, а тежката степен на недоносеност е фактор за висока неонатална смъртност.

Табл. 47 Неонатална смъртност при ДБ, в зависимост от степените на недоносеност

Степени на недоносеност	Тегло (грамове)	Брой починали новородени (n)	Процент починали новородени (%)
Доносен плод	>2500	0	0
I	2000-2499	1	3.84
II	1500-1999	3	11.54
III	1000-1499	6	23.08
IV	<999	16	61.54
Общо		26	100

Изследвахме какви са причините за ранна и късна неонатална смърт. Диагнозата на неонатолозите, установена като причина за смъртта, напълно се припокрива със заключението от аутопсията. Най-честата причина за ранна неонатална смърт се явява хиалинно-мембранна болест и интравентрикуларни кръвоизливи.

Малформациите, които сме наблюдавали са левостранна диафрагмална херния, аненцефалия и тежка сърдечна малформация – междукамерен дефект с хипертрофия на лява камера. Причините за късна неонатална смърт най-често са бронхо-пулмонална дисплазия и хидроцефалия, също така некротизиращ ентероколит и сърдечно-съдова недостатъчност. Описаните резултати се проследяват на Табл.48.

Табл. 48 Причини за ранна и късна неонатална смъртност

Според честотата	Неонатална смъртност < 28 ден	
	Ранна < 7 ден	Късна > 7 ден
1.	Хиалинно-мембранна болест	Интравентрикуларни кръвоизливи
2.	Интравентрикуларни кръвоизливи	Бронхо-пулмонална дисплазия
3.	Майчино-фетална инфекция	Хидроцефалия
4.	Малформации	Некротизиращ ентероколит
5.	Тежка интрапартална асфиксия	Малформации
6.	ФФТС	

ИЗВОДИ

- ❖ При двуплодна бременност се раждат повече недоносени плодове, сравнено с едноплодна бременност.
- ❖ Неонаталната смърт при двуплодна бременност съставлява съществен дял от общата неонатална смъртност, като основна причина за ранна неонатална смърт са хиалинно-мембранна болест и интравентрикуларни кръвоизливи, докато за късна неонатална смърт - бронхопулмонална дисплазия и хидроцефалия.
- ❖ Мъжкият пол на новороденото и втори близък се явява рисков фактор за неонатална смърт при новородени от двуплодна бременност.

VI. ИЗВОДИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Съществува тенденция за значително покачване честотата на двуплодна бременност за изследвания период, като честотата се е покачила трикратно.
2. При двуплодна бременност по-често се наблюдава гестационен диабет, преекламписия, анемични състояния и преждевременно раждане, сравнено с едноплодна бременност.
3. Дискордантен фетален растеж и преждевременно пукнат околоплоден мехур се установяват по-често при монохориална двуплодна бременност, сравнено с бихориална двуплодна бременност.
4. Тестът за фетален фибронектин при двуплодна бременност има много добра прогностична стойност при самостоятелна употреба, която още повече се повишава в комбинация с ултразвуково измерване на дължината на маточната шийка.
5. При двуплодна бременност след асистиран репродуктивни технологии се установяват: по-напреднала възраст на жената, по-често гестационен диабет, по-ранен гестационен срок на родоразрешение, по-ниско тегло на плодовете, по-ниски стойности на Апгар скор, сравнено със спонтанно възникнала двуплодна бременност.
6. Гестационният диабет, преекламписия, придружаващи заболявания на жената (освен артериална хипертония и заболявания на щитовидната жлеза) и поставен серкляж не оказват влияние върху гестационния срок на родоразрешение при двуплодна бременност. Гестационният срок на родоразрешение при различните видове двуплодна бременност е по-ранен от препоръчвания срок в съвременните протоколи на поведение.
7. Цезаровото сечение е основен метод на родоразрешение при двуплодна бременност. Благоприятни условия за нормално раждане при двуплодна бременност са: възраст на жената под 35 години, Pelvic score > 5, главично предлежание на двата плода и по-висок паритет на жената.
8. При двуплодна бременност се раждат повече недоносени плодове, сравнено с едноплодна бременност. Неонаталната смъртност при двуплодна бременност съставлява съществен дял от общата неонатална смъртност. Мъжкият пол на новороденото и втори близък се явяват рискови фактори за неонатална смърт при новородени от двуплодна бременност.

VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научно-теоритични приноси:

1. Разгледано е съвременното поведение и начини на родоразрешение при двуплодна бременност, както и усложненията, свързани с раждането.
2. За първи път у нас е извършен сравнителен анализ на протичането на бременността, начина на родоразрешение и състоянието на новородените при двуплодна бременност, възникнала спонтанно и след асистиран репродуктивни технологии.

Потвърдителни приноси:

3. В дисертационния труд е направен анализ на усложненията, свързани с бременността при двуплодна бременност – гестационен диабет, преекламписия, анемични състояния, преждевременно пукнат околоплоден мехур и преждевременно раждане.
4. Разгледани са специфичните за двуплодна бременност усложнения – дискордантен фетален растеж, интраутеринна смърт на единия плод и фето-фетален трансфузионен синдром.
5. Изследвано е състоянието на новородените при двуплодна бременност, в зависимост от начина на родоразрешение и са установени рискови фактори за неонаталната смъртност при двуплодна бременност.

Научно-практически приноси:

6. За първи път у нас е изследвана прогностичната стойност за преждевременно раждане на тест за фетален фибронектин при двуплодна бременност, самостоятелно и в комбинация с ултразвуково измерване на дължината на маточната шийка.
7. Определени са благоприятните фактори за нормално раждане при двуплодна бременност.
8. Установен е гестационният срок на родоразрешение при различните видове двуплодна бременност, който е по-ранен от препоръчвания срок в съвременните протоколи на поведение.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Николов А., **И. Петрова**, С. Нашар, П. Марков. Честота и тенденции на ражданията при многоплодна бременност. Акуш. и гинек. 2011; 6: 10-14
2. **Петрова И.**, А. Николов, П. Марков, Б. Слънчева, Н. Яръкова. Гестационен срок на родоразрешение при многоплодна бременност. Акуш и Гинекол. 2013; 1: 6-13
3. **Маркова И.**, А. Николов, П. Марков, А. Гановска. Методи за предикция на преждевременното раждане при жени с двуплодна бременност. Акуш. и Гинекол. 2014; 6: 3-8
4. **Маркова И.**, Николов А., П. Марков, Д. Йорданова, М. Бояджиева, Б. Терзийски. Усложнения в протичането на двуплодна бременност. Акуш. и Гинекол. 2016; 7: 4-12
5. **Irina Markova**, Asen Nikolov, Peter Markov. Twin Pregnancy: Delivery and Complications. International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR). 2016; 30(2): 241- 250

IX. УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И СИМПОЗИУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Николов А, **Петрова И**, Нашар С. Честота, метод на родоразрешение и съвременни индикации при многоплодна бременност. XII национален конгрес по акушерство и гинекология, IV национален конгрес на акушерките, Пловдив, 07-10 Октомври 2010
2. **Петрова И**, Николов А, Марков П, Слънчева Б, Яръкова Н. Гестационен срок на родоразрешение при многоплодна бременност. XXXI национална акушерска конференция, VIII национална конференция на акушерките, Златни пясъци, 14 – 16 Юни 2012
3. **Маркова И**, Николов А, Марков П. Предварителни резултати от приложението на фетален фибронектин при жени с двуплодна бременност. XXXII-ра национална акушерска конференция, IX-та национална конференция на акушерките, Ахелой, 27-29 Юни 2013
4. **Маркова И**, Николов А, Марков П. Двуплодна бременност: раждане и усложнения. XXXV-та Национална акушерска конференция, XIII Национална конференция на акушерките, Елените, 16-18 Юни 2016

Х. ЛИТЕРАТУРА

1. Стамболов Б. Многоплодна бременност. Медико-биологично и социално значение на проблема. Мед. и Физк. 1988; 7-14
2. Фукс МА, Маркин ЛБ. Многоплодная беременность. Причинь возникновения многоплодной беременности. Киев "Здоровья". 1990; 6-12
3. Бумм Е. XIII лекция. Руководство к изучению акушерства. Петроград. Изд. "Практическая медицина". 1915: 17
4. Книга рекордов Гинесса. М.:Прогресс. 1991: 10
5. Vasalli. Caso di gravidanza sesquigemellare. Gaz. Med. Lomb. 1888; 5: 47
6. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009. National Center for Health Statistics Data Brief. 2012 Jan; (80): 1-8
7. Pfeifer S, Fritz M, McClure RD, Adamson D, Barnhart K, Catherino W, Cedars M, Collins J, Davis O, Schattman G, Goldberg J, Liu J, Thomas M, Ory S, Racowsky C, Widra E, Licht M, Gracia C, Rebar R, La Barbera A. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. Fertility and Sterility. 2012; 97(4): 825-834
8. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews MS, Osterman MJ, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System et al. Births: final data for 2008. Natl Vital Stat Rep. 2010; 58(24): 1-85
9. Стамболов Б. Многоплодна бременност. Честота, наследвеност, сезонност, възраст и паритет. Мед. и Физк. 1988; 15-18
10. Hellin. Die Ursache d. Multiparitat ect. Munchen. 1895: 4
11. Bulmer MC. The biology of twinning. Oxford University Press, London. 1970
12. Newman RB. Multiple gestation. Danforth's Obstetrics and Gynecology, 9th Ed. Scott, Gibbs M, Karlan, Haney. Lippincott Williams and Wilkins Publishers. 2013: 128-137
13. Imaizumi Y., Twinning rates in Japan. 1951-1990. Act Genet Med Gemellol (Roma) 1992; 41: 165-1753.
14. Fakaye O. Perinatal factors in twin mortality in Nigeria. Int J Gynecol Obstet 1986; 24: 309-314

15. Василев Н. Многоплодна бременност. “Акушерство” под редакцията на Ал. Хаджиев, Ал. Яръков, Н. Василев. МИ “АРКО” 1998; 79-89
16. Gabbe, S.G., Niebul, J.R. and Simpson J.L. Obstetrics. Normal and problem pregnancies. 4-rd edition. Churchill livingstone. 2002; 828
17. White C, Wyshak G. Inheritance in human dizygotic twinning. N Engl J Med. 1964; 271: 1003–1005
18. MacGillivray I. Epidemiology of twin pregnancy. Semin perinatol 1986; 10: 4-8
19. Beemsterboer SN, Homburg R, Gorter NA, Schats R, Hompes PGA, Lambalk CB. The paradox of declining fertility but increasing twinning rates with advancing maternal age. Hum Reprod. 2006; 21(6): 1531-1532
20. Pettersson F, Smedby B, Lindmark G. Outcome of twin birth. Review of 1636 children born in twin birth. Acta Ped. 1976 July; 65(4): 473-479
21. Rothman KJ. Fetal loss, twinning and birth weight after oral-contraceptive use. New Engl J Med. 1977; 297: 468-471
22. Schenker JG, Yarkone S., Granat M. Multiple pregnancies following induction of ovulation. Fertil Steril 1981; 35: 105-123
23. Jones HW. Iatrogenic multiple births: a 2003 checkup. Fertil Steril. 2007; 87: 453–455
24. Reynolds MA, Schieve LA, Martin JA, Jeng G, Macaluso M. Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, US, 1997–2000. Pediatrics, 2003; 111: 1159–1162
25. Adashi EY, Barri PN, Berkowitz R, Braude P, Bryan E, Carr J. Infertility therapy-associated multiple pregnancies (births): an ongoing epidemic. Reprod Biomed Online. 2003; 7: 515–542
26. Dickey RP. The relative contribution of assisted reproductive technologies and ovulation induction to multiple births in the US 5 years after the Society for Assisted Reproductive Technology/American Society for Reproductive Medicine recommendation to limit the number of embryos transferred. Fertil Steril. 2007; 88: 1554–1561

27. Sazonova A, Kallen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm U, Bergh C. Neonatal and maternal outcomes comparing women undergoing two in vitro fertilization (IVF) singleton pregnancies and women undergoing one IVF twin pregnancy. *Fertility and Sterility*. 2013; 99(3): 731-737
28. Anbazhagan A, Hunter A, Breathnach F, McAuliffe F, Geary M, Daly S, Higgins J, Morrison J, Burke G, Higgins S, Dicker P, Manning F, Carroll S, Malone F. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206: 307-308).
29. Bamberg C, Fotopoulou C, Neissner P, Slowinski T, Dudenhausen J, Proquitte H, Buhner C, Henrich W. Maternal characteristics and twin gestation outcomes over 10 years: impact of conception methods. 2012; 98(1): 95-101
30. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. The 11-14 week scan. The diagnosis of fetal abnormalities. The Panthenon Publishing Group. 1999; 150
31. Botting BJ, Macdonald DI, Macfarlane AJ. Recent trends in the incidence of multiple births and associated mortality. *Arch Dis Child* 1987; 62: 941
32. Chen CJ, Wang CJ, Yu MW, Lee TK. Perinatal mortality and prevalence of major congenital malformations of twins in Taipei city. *Acta Genet Med Gemellol* 1992; 41: 197-203
33. Pugliese A, Arsieri R, Patriarca V, Spagnolo A. Incidence and neonatal mortality of twins: Italy 1981-1990. *Acta Genet Med Gemellol* 1994; 43: 139-144
34. Powers WF, Kiely JL. The risks confronting twins: a neonatal perspective. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 456-461
35. Glinianaia SV, Obeyesekera MA, Sturgiss S, Bell R. Stillbirth and neonatal mortality in monochorionic and dichorionic twins: a population-based study. *Hum Reprod*. 2011; 26(9): 2549-2557
36. Russel RB, Petrini JR, Damus K. The changing epidemiology of multiple births in the United States. *Obstet and Gynecol* 2003; 101: 129-135
37. Martin R, Fanaroff A, Walsh M. Neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant. 9-th Ed. 2011: 349
38. Johnson CD, Zhang J. Survival of other fetuses after a fetal death in twin or triplet pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002; 9: 698-703

39. American College of Obstetricians and Gynecologists. Special problems of multiple gestations. Educational Bulletin No. 253, Washington DC, ACOG, 1998
40. Manlan G, Scott KE, Contributions of twin pregnancy to perinatal mortality and fetal growth retardation: reversal of growth retardation after birth. *Can Med Assoc J* 1978; 118: 365-368
41. Hays PM, Smeltzer JS. Multiple gestation. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29: 264-285
42. Uchida IA, Freeman VCP, Gedeon M, Goldmaker J. Twinning rate in spontaneous abortions. *Am J Hum Genet.* 1983; 35: 987-993
43. Jauniaux E, Elkazen N, Leroy F. Clinical and morphologic aspects of the vanishing twin phenomenon. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 577-581
44. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 77-83
45. Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28(10): 2592-3
46. Бояджиева М, Танкова Ц. Диабет и бременност. сп. Наука Ендокринология. 2008; 4
47. Schwarz DB, Daoud Y, Zazula P. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 912-914
48. Chowdhury S, Hussain MA. Maternal complications in twin pregnancies. *Mymensingh Med J.* 2011; 20(1): 83-87
49. Buhling KJ, Henrich W, Starr E. Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 269: 33-36).
50. Simoes T, Queiros A, Correia L, Rocha T, Dias E, Blickstein I. Gestational diabetes mellitus complicating twin pregnancies. *J Perinat Med.* 2011; 39(4): 437-440

51. Ferrazzani S, Moresi S, Garofalo S, Degennaro VA, Salvi S, Di Pasquo E, Del Sordo G, De Carolis S. Hypertensive disorders of pregnancy and fetal growth in twin pregnancies: a review. *Twin Research and Human Genetics*. 2012 April: 194
52. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, Lim KH, Bholah-Abram T, Epstein FH, Karumanchi SA. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr; 198(4): 428e.1-6
53. Sibai BM, Hauth J, Caritis S. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 938-942
54. Henry DE, McElrath TF, Smith NA. Preterm severe preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *J Perinatol*. 2013 Feb; 33(2): 94-7
55. Lucovnik M, Tulmandic N, Verdenik I, Antolic ZN, Blickstein I. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population-based matched case-control study. *J Perinat Med*. 2012; 40(4): 379-382
56. Айламазян ЕК, Кулакова ВИ, Радзински ВЕ, Савельева ГМ. Многоплодная беременность. Акушерство Национальное Руководство. “ГЕОТАР-МЕДИА” 2009: 220-228
57. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prematura rupture of membranes. Technical Bulletin №115. Washington DC. ACOG. 1988.
58. Buekens P, Wilcox A. Why do small twins have a lower mortality rate than singletons? *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168: 937-941
59. Arbuckle TE, Wilkins R, Sherman GJ. Birth weight percentiles by gestational age in Canada. *Obstet Gynecol*. 1993; 81(1): 39-48
60. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009. *National Center for Health Statistics Data Brief*. 2012 Jan; (80): 1-8
61. Martin JA, Hamilton BE, Suuton PD. Births: Final Data for 2003. *National Vital Statistics Reports* 2005; 54: 2
62. Sairam S, Costeloe K, Thilaganathan B. Prospective risk of stillbirth in multiple-gestation pregnancies: A population-based analysis. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 638-641

63. Leveno KJ, Quirk JG, Aalley PJ, Herbert WM, Tiubey R. Fetal lung maturation in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 405-411
64. Winn HN, Romero R, Roberts A, Liu H, Hobbins JC. Comparison of fetal lung maturation in preterm singleton and twin pregnancies. *Am J Perinatol* 1992; 9(5-6): 326-328
65. Kahn B, Lumey LH, Zybert PA, Lorenz JM, Cleary-Goldman J, D'Alton ME, Robinson JN. Prospective risk of fetal death in singleton, twin, and triplet gestations: implications for practice. *Obstet Gynecol* 2003; 102(4): 685-692
66. Cheung YB, Yip P, Karlberg J. Mortality oftwins and singletons by gestational age: A varying-coefficient approach. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1107-1116
67. Hartley RS, Emanuel I, Hitti J. Perinatal mortality and neonatal morbidity rates among twin pairs at different gestational ages: Optimal delivery timing at 37 to 38 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 451-458
68. Doss AE, Mancuso MS, Cliver SP, Jauk VS, Jenkins SM. Gestational age at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 410.e1-410.e6
69. Robinson BK, Miller SR, D'Alton EM, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of monochorionic diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 53.e1-53.e8
70. Sela H, Kass A, Cande A, Bateman D, Vink J, Fuchs K, Miller R, Simpson L, D'Alton M. Timing of delivery in uncomplicated monochorionic-diamniotic twin pregnancies: comparison of neonatal outcomes at late preterm gestational ages. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: S89
71. Little S, Sparks T, Pilliod R, Shaffer B, Caughey A, Kaimal A. When is the optimal time to deliver dichorionic diamniotic twins? *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: S78-S79
72. Sullivan EA, Hopkins NP, Weng YH, Henry E, Lo J, Varner WM, Esplin SM. Delivery of monochorionic twins in the absence of complications: analysis of neonatal outcomes and costs. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 257.e1-257.e7

73. Doss A, Mancuso M, Cliver S, Chapman V, Jenkins S. Gestational age at delivery and perinatal outcomes in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: S53).
74. Newman BR, Unal RE. Multiple gestations: timing of indicated late preterm and early-term births in uncomplicated dichorionic, monochorionic and monoamniotic twins. *Seminars in perinatology* 2011; 35: 277-285
75. Khali A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaides KH, Oepkes D, Raine-Fenning N, Reed K, Solomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Feb 2016; 47(2): 247-263*
76. Kathiresan AS, Roca LE, Istwan N, Desch C, Cordova YC, Tudela FJ, Gonzalez-Quintero VH. The influence of maternal age on pregnancy outcome in nulliparous with twin gestation. *Am J Perinat.* 2011; 28(5): 355-360
77. Lisonkova S, Sheps SB, Janssen PA, Lee SK, Dahlgren L. Effect of older maternal age on birth in twin pregnancies: a population-based study. 2011; 31(2): 85-91
78. National Center for Health Statistics. *National Vital Statistics Reports.* 2002; 5: 51-52
79. Martin R, Fanaroff A, Walsh M. *Neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant.* 9-th Ed. 2011: 349.
80. Rizwan N, Abbasi RM, Mughai R. Maternal morbidity and perinatal outcome with twin pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2010; 22(2): 105-107
81. Refuerzo JS, Momirova V, Peaceman AM, Sciscione A, Rouse DJ, Caritis SN, Spong CY, Varner MW, Malone FD, Iams JD, Mercer BM, Thorp JM, Sorokin Y, Carpenter MW, Lo J, Harper M. Neonatal outcomes in twin pregnancies delivered moderately preterm, late preterm, and term. *Am J Perinatol.* 2010; 27(7): 537-542
82. Tan H, Wen SW, Walker M. The association between fetal sex and preterm birth in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 327-332
83. Melamed N, Yogev Y, Glezerman M. Effect of fetal sex on pregnancy outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(5): 1085-1092

84. Некрасова ЕС, Медведев МВ. Осложнения многоплодной беременности. Энциклопедия Ультразвуковой Диагностики в Акушерстве и Гинекологии. Многоплодная беременность. Изд. "Реальное время". 2009; 9: 72-74
85. Sebire NJ, Snijders R J M, Huges K et al. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG*. 1997; 104: 1203-1207
86. Assuncao RA, Liao AW, Brizot Mde L, Krebs VL, Zugaib M. Perinatal outcome of twin pregnancies delivered in a teaching hospital. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56(4): 447-451
87. Dyson DC, Danbe KH, Bamber JA, et al. Monitoring women at risk for preterm labor. *N Engl J Med*. 1998; 338: 15-19
88. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, Das A, McNellis D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 1996; 87: 643-648
89. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med*. 1991; 325: 669-674
90. Nageotte MP, Casal D, Senyei AE. Fetal fibronectin in patients at increased risk of premature birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170: 20-25
91. Iams JD, Casal D, McGregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowensohn R et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173: 141-145
92. Hellemans P, Gerris J, Verdonk P. Fetal fibronectin detection for prediction of preterm in low risk women. *Br J Obstet Gynecol*. 1995; 102: 207-212
93. Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6, and C-reactive protein are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173: 1258-1262
94. Morrison CJ, Naef III RW, Botti JJ, Katz M, Belluomini JM, McLaughlin BN. Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity. *Obstet Gynecol*. 1996; 87: 649-655
95. Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Meis PJ, Das A, McNellis D, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF. The preterm prediction study: Patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177: 8-12

96. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: The value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health*. 1998; 88: 233-238
97. Jafee S, Razavi A, Bibbo C, Rebarber A, Roman A, Salzman D, Fox N. Routine cervical length and fetal fibronectin screening in asymptomatic twin pregnancies: is there clinical benefit? *Am J Obstet Gyn* 2013; 208: S225-S226
98. American College of Obstetricians and Gynecologists. Multiple gestation: complicated twin, triplet and high-order multifetal pregnancy. Practice Bulletin №56. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 869-883
99. Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: CD003927
100. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG. The control of labor. *N Eng J Med*. 1999; 341(5): 660-666
101. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2(5): CD004352
102. Arrowsmith S, Neilson J, Wray S. The combination tocolytic effect of magnesium sulfate and an oxytocin receptor antagonist in myometrium from singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec; 215(6): 789.e1-789.e9
103. Fonseca EB, Celik E, Parra M. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Eng J Med* 2007; 357: 462-469
104. Seki H, Kuromaki K, Takeda S, Kinoshita K. Prophylactic cervical cerclage for the prevention of early premature delivery in nulliparous women with twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2000 Apr; 26(2): 151-2
105. Rebarber A, Bender S, Silverstein M, Salzman DH, Clauser CK, Fox NS. Outcomes of emergency or physical examination-indicated cerclage in twin pregnancies to singleton pregnancies. *Eur J Obstet Gyn Rep Biol* 2014; 173: 43-47
106. Miller ES, Rajan PV, Grobman WA. Outcomes after physical examination-indicated cerclage in twin gestations. *Am J Obstet Gyn* 2014 July; 211(1): 46.e1-5
107. Roman A, Berghella V, Calluzzo I, Fleischer A, Rochelson B. Ultrasound indicated cerclage in twin pregnancy. *Am J Obstet Gyn* 2014; 210 :61

108. Stoval N, Sibai B, Habli M. Is there a role for cerclage in twin gestation with short cervical length (CL) ? Single center experience Am J Obstet Gyn 2013; 208: S73
109. Dudley DK, D`Alton ME. Single fetal death in twin gestation. Semin Perinatol 1986; 10; 65-72;
110. Hanna JH, Hill JM. Single intrauterine fetal demise in multiple gestation. Obstet Gynecol 1984; 63: 126-130
111. Carlson NJ, Towers CV. Multiple gestation complicated by the death of one fetus. Obstet Gynecol 1989; 73: 685-689
112. Huang DY, Usher RH, Kramer MS. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. Obstet Gynecol. 2000; 95(2): 215-221
113. Min SJ, Luke B, Gillespie B, Min L, Newman RB, Mauldin JG, Witter FR, Salman FA, O`Sullivan MJ. Birth weight references for twins. Am J Obstet Gynecol. May 2000; 182(5): 1250-1257
114. Sebire NJ, Carvalho M, D`Ercole C. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. Obstet Gynecol 1998; 91: 82-85
115. Gonzalez-Quintero VH, Luke B, O`Sullivan MJ, Misiunas R, Anderson E, Nugent C, Witter F, Mauldin J, Newman R, D`Alton M, Grainger D, Saade G, Hankins G, Macones G. Antenatal factors associated with significant birth weight discordancy in twin gestations. Am J Obstet Gynecol. Sep 2003; 189(3): 813-7
116. Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, Torii Y, Sumie M, Nakata M. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. Fetal Diagn Ther. 2009; 26(3): 157-61
117. Wiecek P, Wilhem S, Prompeler H, Petersen KG, Schillinger H, Breckwoldt M. Pathophysiology of polyhydramnios in twin transfusion syndrome. Fetal Diagn Ther. 1992; 7: 87-92
118. Harkness UF, Cromebleholme TM. Twin-twin transfusion syndrome: where do we go from here? Semin Perinatol. 2005; 29: 296-304
119. Quintero RA. et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. J Perinatol. 1999; 19: 550-5

120. Berghella V, Kaufmann M. Natural history of twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med.* 2001 May; 46(5): 480-4
121. Mari G, Roberts A, Detti I. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry, *Am J Obst Gyn* 2002; 185: 708-715
122. Saade GR, Belfort MA, Berry DL. Amniotic septostomy for the treatment of twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. *Fetal Diag Ther* 1998; 13: 86-93
123. De Lia JE, Cruikshank DP, Kaye WR. Fetoscopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1046-1053
124. Quintero RA, Morales WJ, Mendoza G. Selective photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome: evolution of a surgical technique. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53: 597-603
125. Kogan OK, Wallwiener D, Abele H. Diagnosis and treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Medical Laser Application* 2009; 24: 52-56
126. Senat MV, Deprest J, Boulvain M. Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 136-144
127. Van Allen MI, Smith DW, Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion sequence: a study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol* 1983; 7: 285-293
128. Spitz L, Kiely EM. Conjoined twins. *JAMA* 2003; 289: 1307-1310 ;;; Metneki J, Czeizel A. Conjoined twins in Hungary, 1970-1986. *Acta Genet Med Gemellol* 1989; 38: 285-299
129. Fagan CJ. Antepartum diagnosis of conjoined twins by ultrasonography. *Am J Roentgenol* 1977; 129: 921-922
130. Van de Brand SF, Nijhuis JG, van Dongen PW. Prenatal ultrasound diagnosis of conjoined twin. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49: 656-662
131. Mac Kenzie TC, Crombleholme TM, Johnson C. The natural history of prenatally diagnosed conjoined twins. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 303-309
132. Levine, Ghai V, Barton JJ, Strom. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 439-442

133. Chervenak FA, Johnson RE, Youcha S, Hobbins JC, Berkowitz RL. Intrapartum management of twingestation. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 79-124
134. Zhang J, Bowes WA, Grey TW, McMahon MJ. Twin delivery and neonatal infant mortality: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 593-598
135. Young ML. Delivery ot twins. *Seminars in perinatology.* 2012; 36: 195-200
136. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labor. Technical Bulletin №217, 1995
137. Barrett FR. Twin delivery: Method, timing and conduct. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology.* 2014: 28: 327-338
138. Rayburn WF, Lavin JP, Midovnik M Jr, Varner MW. Multiple gestation: Time interval between delivery of the first and second twins. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 502-506
139. Brown HL, Miller JM Jr, Neumann DE. Umbilical cord blood gas assessment of twins. *Obstet Gynecol I* 990; 75: 826-829
140. Rydhstrom H, Ingemarsson I. Interval between birth of the first and the second twin and its impact on second twin perinatal mortality. *J Perinat Med* 1990; 18: 449-453
141. Leung TY, Lok IH, Tam WH. Deterioration in cord blood gas status during the second stage of labour is more rapid in the second twin than the first twin. *Br J Obstet Gynecol* 2002; 109: 63-67
142. Ravishankar V, Gerald Quirc J. Multiple Gestation. In *Operative Obstetrics* edited by JP O’Grady and ML Glimovsky. Cambridge university press 2008; 322-347
143. Николов А. Време, място и начин на родоразрешение при двуплодна бременност. *Акуш и Гинекол* 2011; 2: 23-30
144. Koffel B. Abnormal presentation and multiple gestation. *Ostetrical Anesthesia.* Ed. Chestnut DH. Mosby: St Louis, Missouri, 2nd ed., 1999; 694
145. Lee HC, Gould JB, Boscardin WJ, El-Sayed YY, Blumenfeld YJ. Trends in cesarean delivery for twin births in the United States: 1995-2008. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(5): 1095-1101

146. Boukerrou M, Robillard PY, Gerardin P, Heisert M, Kauffmann E, Laffitte A, Barau G. Modes of deliveries of twins as a function of their presentation. A study of 371 pregnancies. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011; 39(2): 76-80
147. ACOG Practice Bulletin #56. Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 869-838
148. Young ML. Delivery of twins. *Seminars in perinatology*. 2012; 36: 195-200
149. Николов А, Нашар С, Янкова Я, Яръкова Н, Димитров А. Цезарово сечение с надлъжен разрез на матката в долния утеринен сегмент. *Акуш и Гинекол*. 2009; 3: 3-9
150. Щъркалев И, Ламбрев Л. *Акушерство, Мед и Физк*. София. 1971: 156
151. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Birmingham, Alabama 2006. Multiple pregnancy associated with infertility therapy. *Fertility and Sterility* Vol.86, Suppl.4 Nov.2006
152. Chandra A, Stephen EH. Infertility service use among U.S. women: 1995 and 2002. *Fertil Steril*. 2010; 93(3):725–36
153. National Center for Health Statistics. *Vital Statistics of the United States, 1917–1993*. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/products/vsus.htm>.
154. Choi Y, Bishai D, Minkovitz C. Multiple births are a risk factor for postpartum maternal depressive symptoms. *Pediatrics*. 2009;123(4):1147. doi: 10.1542/peds.2008-1619
155. Francois K, Ortiz J, Harris C. Is peripartum hysterectomy more common in multiple gestations? *Obstet Gynecol*. 2005;105:1369. doi: 10.1097/01.AOG.0000161311.31894.31
156. Petterson B, Nelson KB, Watson L, Stanley F. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *BMJ*. 1993 Nov; 307(6914): 1239-43
157. Boyadzhieva M, Atanasova I, Zacharieva S, Tankova T, Dimitrova V. Comparative analysis of current diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Obstet Med* June 2012 5: 71—77; published ahead of print 5 April 2012, doi:10.1258/om.2011.110073
158. Sneider S, Bock C, Wetzell M, Maul H, Loerbroks A. The prevalence of gestational diabetes in advanced economies. *J Perinat Med*. 2012; 0(0): 1-10

159. Weissman A, Drugan A. Glucose tolerance in singleton, twin and triplet pregnancies. *J Perinat Med*. 2016 Aug 17. pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2016-0186/jpm-2016-0186.xml. doi: 10.1515/jpm-2016-0186
160. Erika K. Berggren, KIM A. Boggess, Alison M. Stuebe, Michael Jonsson Funk. National Diabetes Data Group versus Carpenter-Coustan Criteria to Diagnose Gestational Diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Sep; 205(3): 253 e.1-253 e.7
161. Barrett K. Robinson, Russell S. Miller, Mary E. D'Alton, William A. Grobman. Effectiveness of timing strategies for delivery of monochorionic diamniotic twins. *Am J Obst and Gynecol*. Jul 2012; 207(1): 53.e1-53.e7
162. Davey RX, Hamblin PS. Selective versus universal screening for gestational diabetes mellitus: an evaluation of predictive risk factors. *Med J Aust*. 2001; 174(3): 118-21
163. de Benoist B, McLean E, Egli I et al. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia (2008) Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf
164. Spellacy WN, Handler A, Ferre CD. A case-control study of 1253 twin pregnancies from a 1982-1987 perinatal data base. *Obstet Gynecol*. 1990 Feb;75(2):168-71
165. Kerryn R. Nutritional management of multiple pregnancies. *Twin research*. 2004 Jan; 6(6): 514-19
166. Tzur T., A. Y. Weintraub, R. Sergienko, E. Sheiner. Can anemia in the first trimester predict obstetrical complications later in pregnancy? *J Matern Fetal Neonat Med*. 2012; 2454-7
167. Yi SW, Y. J. Han, H. Ohrr. Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-age birth in Korean women. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 7(4): 337-42
168. Salihu HM, Bekan B, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR. Perinatal mortality associated with abruptio placenta in singletons and multiples. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jul; 193(1): 198-203
169. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prematura rupture of membranes. Technical Bulletin №115. Washington DC, ACOG, 1988
170. Mercer BM, Crocker LG, Pierce WF, Sibai BM. Clinical characteristics and outcome of twin gestation complicated by preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 May; 168(5): 1467-73

171. Rujiwetpongstorn J. A comparison of the rate of premature rupture of membranes between twin versus singleton pregnancy. *J Med Assoc Thai.* 2014 Nov; 97(11): 1101-5
172. Kibel M, Barrett J, Tward C, Pittini A, Kahn M, Maelamed N. The natural history of preterm premature rupture of membranes in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Sep; 2: 1-7
173. Balloh AJ, Cauchi MN. Reference ranges for haematology parameters in pregnancy derived from patient populations. *Clin Labor Haematology* 1993; 15(1): 7-14
174. Kogan MD, Alexander GR, Kotelchuck M, MacDorman MF, Buekens P, Martin JA, Papiernik E. Trends in twin birth outcomes and prenatal care utilization in the United States, 1981-1997. *JAMA.* 2000 Jul 19; 284(3): 335-41
175. Ray B, Platt MP. Mortality of twin and singleton livebirths under 30 weeks' gestation: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Mar; 94(2): F140-3
176. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biorhysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Dec; 211(6): 583-95
177. Facchinetti F, Vaccaro V. Progestagens in multiple pregnancy: a reevaluation. *Twin Res Hum Gen.* 2012 Apr: 191
178. Cappelletti M, Della Bella S, Ferrazzi E, Mavilio D, Divanovic S. Inflammation and preterm birth. *J Leucoc Biol.* 2016 Jan; 99(1): 67-78
179. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratories study: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol* 2009; 114(6): 1326-31
180. Gomez-Lopez N, StLouis D, Lehr MA, Sanchez-Rodriguez EN, Arenas-Hernandes M. Immune cells in term and preterm labor. *Cell Mol Immunol.* 2014 Nov; 11(6): 571-581
181. Aledjandro V, Gerardo M, Fernando A. Perinatal outcome, placental pathology and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. *Obstet Gynecol.* Feb 2001; 97(2): 310-315
182. Miller J, Chauhan SP, Abuhamad AZ. Discordant twins: diagnosis, evaluation and management. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 10–20
183. Blickstein I, Kalish RB. Birthweight discordance in multiple pregnancy. *Twin Res* 2003; 6: 526–531
184. Pharoa PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet.*

2000; 355(5): 1597-1602

185. Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Twin Res Hum Gen.* 2012 Apr; 206

186. Jatzko B, Rittenschober-Böhm J, Mailath-Pokorny M, Worda C, Prayer D, Kasprian G, Worda K. Cerebral lesions at fetal magnetic resonance imaging and neurologic outcome after single fetal death in monochorionic twins. *Twin Res Hum Genet.* 2015 Oct; 18(5): 606-12

187. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep.* 2007; 56: 1

188. Lewi L, Jani J, Boes AS, et al. The natural history of monochorionic twins and the role of prenatal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30: 401

189. Dickinson JE, Evans SF. Obstetric and perinatal outcomes from the Australian and New Zealand twin-twin transfusion syndrome registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 706

190. Lutfi S, Allen VM, Fahey J, et al. Twin-twin transfusion syndrome: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 1289

191. Baxi LV, Walsch CA. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single center study of perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23: 506

192. Ben-Ami I, Molina FS, Battino S, et al. Monochorionic diamniotic in vitro fertilization twins have a decreased incidence of twin-to-twin transfusion syndrome. *Fertil Steril.* 2016; 105: 729

193. Singer E, Pilpel S, Bsat F, Plevyak M, Healy A, Markenson G. Accuracy of fetal fibronectin to predict preterm birth in twin gestations with symptoms of labor. *Obstet Gynecol.* 2007 May; 109(5): 1083-7

194. Ting HS, Chin PS, Yeo GS, Kwek K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. *Ann Acad Med Singapore.* 2007; 36(6): 399-402

195. Foster S, Shennan AH. Fetal fibronectin as a biomarker of preterm labor: a review of the literature and advances in its clinical use. *Biomark Med.* 2014; 8(4): 471-84

196. Chandiramani M, Di Renzo GC, Gottschalk E, Helmer H, Henrich W, Hoesli I, Mol B, Norman JE, Robson S, Thornton S, Shennan A. Fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm birth: a European perspective. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24(2): 330-6

197. Deshpande SN, Van Asselt AD, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, Khan K, Severens JL, Kleijnen J, Westwood ME. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess.* 2013; 17(40): 1-138
198. Farag AH, Mohammed MM, Ellaithy MI, Salama HA. Blind vaginal fetal fibronectin swab for prediction of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(7): 1009-17
199. McLaren JS, Hezelgrave NL, Ayubi H, Seed PT, Shennan AH. Prediction of spontaneous preterm birth using quantitative fetal fibronectin after recent sexual intercourse. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jan; 212(1): 89.e1-5
200. Карамешева В, Иванов Ст, Николов А, Йорданова Д, Димитров Г, Начев А. Оценка на риска от преждевременно раждане с тест за фетален фибронектин. *Акуш Гинек.* 2015; 54(1): 52-59
201. Abbott DS, Radford SK, Seed PT, Tribe RM, Shennan A. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208(2): 122
202. Zhou MX, Zhou J, Bao Y, Chen YQ, Cai C. Evaluation of the ability of cervical length and fetal fibronectin measurement to predict preterm delivery in asymptomatic women with risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Jan; 28(2): 153-7
203. Kindinger LM, Poon LC, Cacciatore S, MacIntyre DA, Fox NS, Schuit E, Mol BW, Liem S, Lim AS, Serra V, Perales A, Hermans F, Darzi A, Bennett P, Nikolaides KH, Teoh TG. The effect of gestational age and cervical length measurements in the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: an individual patient level meta-analysis. *BJOG.* 2016 May; 123(6): 877-84
204. Spiegelman J, Booker W, Gupta S, Lam-Rochlin J, Rebarber A, Saltzman DH, Monteagudo A, Fox NS. The independent association of a short cervix, positive fetal fibronectin, amniotic fluid sludge and cervical funneling with spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *Am J Perinatol.* 2016 Oct; 33(12): 1159-64
205. Fuchs F, Senat MV. Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Apr; 21(2): 113-20
206. Gordon MC, McKenna DS, Stewart TL, Howard BC, Foster KF, Higby K, Cypher RL, Barth WH. Transvaginal cervical length scans to prevent prematurity in twins: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Feb; 214(2): 277 e.1-7
207. Hermans FJ, Bruijn MM, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Porath MM. Risk

stratification with cervical length and fetal fibronectin in women with threatened preterm labor before 34 weeks and not delivering within 7 days. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015; 94(7): 715-21

208. Bergh E, Rebarber A, Oppal S, Saltzman DH, Klauser CK, Gupta S, Fox NS. The association between maternal biomarkers and pathways to preterm birth in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Mar; 28(5): 504-8

209. Leila Pourali, Sedigheh Ayati, Shahrzad Jelodar, Ahmardeza Zarifian, Mohammad Sobhan Sheikh Andalibi. Obstetrics and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancy following ART compared with spontaneous pregnancy. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016 May; 14(5): 317-322

210. Li J, Yang J, Xu WM, Cheng D, Zou YJ. Comparison of the perinatal outcome of twins conceived after assisted reproductive technologies versus those conceived naturally. *J Reprod Med.* 2015 Jan-Feb; 60(1-2): 37-42

211. Pinzauti S, Ferrata C, Vannuccini S, Di Rienzo G, Severi FM, Petraglia F, Di Tommaso M. Twin pregnancies after assisted reproductive technologies: the role of maternal age on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Nov; 206: 198-203

212. Pourali L, Ayati S, Jelodar S, Zarifian A, Sheikh Andalibi MS. Obstetrics and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancy following ART compared with spontaneous pregnancy. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016 May; 14(5): 317-22

213. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Harb TS, Adra AM, Abu-Musa AA. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Aug; 189(2): 513-8

214. Ashrafi M, Gosili R, Hosseini R, Arabipoor A, Ahmadi J, Chehrazi M. Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 May; 176: 149-52

215. Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, Geva E, Bar-Am A, Lessing JB. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertil Steril.* 2000 Oct; 74(4): 683-9

216. Zaib-un-Nisa S, Ghazal-Aswad S, Badrinath P. Outcome of twin pregnancies after assisted reproductive techniques – a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Jul; 109(1): 51-4

217. Bensdorf AJ, Hukkelhoven CW, van der Veen F, Mol BW, Lambalk CB, van Wely M. Dizygotic twin pregnancies after medically assisted reproduction and after

natural conception: maternal and perinatal outcome. *Fertil Steril*. 2016 Aug; 106(2): 371-377e.2

218. Bakr AF, Karkour T. What is the optimal gestational age for twin delivery. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2006; 6: 3

219. Luke B, Bigger HR, Leurgans S, Sietsema D. The cost of prematurity: a case control study of twins vs singletons. *Am J Public Health*. 1996 June; 86: 6

220. Hack KE, Derks JB, de Visser VL, Elias SG, Visser GH. The natural course of monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a historical cohort. *Twin Res Hum Genet*. 2006 Jun; 9(3): 450-5

221. Pinette MG, Blackstone J, Wax JR, Catrin A. Fetal lung maturity indices-a plea for gestational age-specific interpretation: a case report and discussion. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Dec; 187(6): 1721-1722

222. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Kuint J, Sibai BM. Do twins mature earlier than singletons? Results from a matched cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Jun; 176(6): 1193-1199

223. Luke B. Reducing fetal deaths in multiple births: optimal birthweights and gestational ages for infants of twin and triplet births. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1996; 45: 333

224. Minakami H, Samo I. Reestimating date of delivery in multifetal pregnancies. *JAMA*. 1996; 275: 1432

225. Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, Dali S, Higgins JR, Dornan J, Morrison JJ, Burke J, Higgins S, Dicker P, Manning F, Carroll S, Malone FD. Optimum timing for planned delivery of uncomplicated monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2012 Jan; 119(1): 50-9

226. Practice Bulletin No. 169: Multifetal Gestations: Twin, Triplet and High-Order Multifetal Pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2016; 128: e.131

227. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 354: 4353

228. Burgess JL, Unal ER, Nietert PJ, Newman RB. Risk of late-preterm stillbirth and neonatal morbidity for monochorionic and dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jun; 210(6): 578e. 1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.003. Epub 2014 Mar 5

229. Heyborne KD, Porecco RP, Garite TJ, et al. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;

192(5): 96-101

230. Su LL. Monoamniotic twins: diagnosis and management. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81(5): 995-1000

231. Rogue H, Gillen-Goldstein J, Funai E, et al. Perinatal outcomes in monoamniotic gestations. *J Mater Fetal Neonatal Med.* 2003; 13(5): 414-421

232. Houligan C, Poon LC, Ciarlo M, Kim E, Guzman ER, Nicolaides KH. Cervical cerclage for preterm birth prevention in twin gestation with short cervix: a retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Dec; 48(6): 752-756

233. Frusca T, Zanardini C, Ghi T. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies: is evidence-based medicine always the right choice? *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jan; 214(1): 131

234. Oyelese Y. Cerclage in twin pregnancies: we should wait before making definitive recommendations. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jan; 214(1): 131-2

235. Roman A, Rochelson B, Fox NS, Hoffman M, Berghella V, Patel V, Calluzzo I, Saccone G, Fleischer A. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jun; 212(6): 788.e1-6

236. Spiegel E, Kessous R, Sergienko R, Sheiner E. Risk factors predicting an emergency cesarean delivery for the second twin after vaginal delivery of the first twin. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Sep; 292(3): 531-6

237. Sullivan CA, Harkins D, Seago DP, Roberts WE, Morrison JC. Cesarean delivery for the second twin in the vertex-vertex presentation: operative indications and predictability. *South Med J.* 1998 Feb; 91(2): 155-8

238. Tang HT, Liu AL, Chan SY, Lau CH, Yung WK, Lau WL, Leung WC. Twin pregnancy outcomes after increasing rate of vaginal twin delivery: retrospective cohort study in a Hong Kong regional obstetric unit. *J Matern Fetal Neonat Med.* 2016; 29(7): 1094-100

239. Rzyaska E, Ajay B, Chandrabaran E. Safety of vaginal delivery among dichorionic diamniotic twins over 10 years in a UK teaching hospital. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Jan; 136(1): 98-101

240. Khandelwal M, Revanasiddappa VB, Moreno SC, Simpkins G, Weiner S, Westover T. Monoamniotic monochorionic twins – can they be delivered safely via vaginal route? *Obstet Gynecol.* 2016 May; 127: Suppl 1:3S. doi:10.1097/01.AOG.0000483625.92567.88

241. Vogel JP, Holloway E, Cuesta C, Carroli G, Souza JP, Barrett J. Outcomes of non-

vertex second twins, following vertex vaginal delivery of first twin: a secondary analysis of the WHO Global Survey on maternal and perinatal health. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Jan; 14: 55

242. Swanson K, Grobman WA, Miller ES. The association between the intertwin interval and adverse neonatal outcomes. *Am J Perinatol*. 2017 Jan; 34(1): 70-73

243. Edris F, Oppenheimer L, Yang Q, Wen SW, Fung Kee Fung K, Walker M. Relationship between intertwin delivery interval and metabolic acidosis in the second twin. *Am J Perinatol*. 2006 Nov; 23(8): 481-5

244. McGrail CD, Bryant DR. Intertwin timw interval: how it affects the immediate neonatal outcome of the second twin. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 May; 192(5): 1420-2

245. Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson AB, Gafni A, Joseph KS, Mason D, Ohlsson A, Ross S, Sanchez JJ, Asztalos EV. A randomised trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Eng J Med*. 2013 Oct 3; 369(14): 1295-1305

246. Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, Barrett JF, Hannah ME. Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jan; 188(1): 220-7

247. Rujiwetpongstorn J. A comparison of the rate of premature rupture of membranes between twin versus singleton pregnancy. *J Med Assos Thai*. 2014 Nov; 97(11): 1101-5

248. Dong Y, Luo ZC, Luo ZC, Yang ZJ, Chen L, Guo YN, Branch W, Zhang J, Huang H. Is cesarean delivery preferable in twin pregnancy at ≥ 36 weeks gestation? *PLoS One*. 2016 May; 11(5): e0155692

249. Madej A, Szymusic I, Oledzka M, Korinska-Kaczynska K, Bomba-Opon DA, Wielgos M. Evaluation of changes in the mode of twin deliveries over the years. *Ginekol Pol*. 2012 Oct; 83(10): 754-9

250. Fox NS, Gupta S, Melka S, Silverstein M, Bender S, Saltzman DH, Klauser CK, Rebarber A. Risk factors for cesarean delivery in twin pregnancies attempting vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jan; 212(1): 106.e1-5

251. Hamou B, Wainstock T, Mastrolia SA, Beer-Weisel R, Staretz-Chacham O, Dukler D, Rafaeli-Yehudai T, Mazor M, Erez O. Induction of labor in twin gestation: lessons from a population based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Dec; 29(24): 3999-4007

252. Ghassani A, Ghiduci MC, 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 Mar; 44(3): 237-45
253. Easter SR, Lieberman E, Carusi D. Fetal presentation and successful twin vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jan; 214(1): 116.e1-116.e10
254. Hartley RS, Hitti J. Please exit safely: maternal and twin pair neonatal outcomes according to delivery mode when twin A is vertex. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Jan; 30(1): 54-59
255. Mekki D, Mourali M, Mekaouer L, Hemila F, El Fekih C. What are the prognostic factors in the delivery of the second twin? *Tunis Med.* 2016 May; 94(5): 349-355
256. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph KS, Asztalos E, Hack K, Lewi L, Lim A, Liem S, Norman JE, Morrison J, Combs CA, Garite TJ, Maurel K, Serra V, Perales A, Rode L, Worda K, Nassar A, Aboulghar M, Rouse D, Thom E, Breathnach F, Nakayama S, Russo FM, Robinson JN, Dodd JM, Newman RB, Bhattacharya S, Tang S, Mol BW, Zamora J, Thilaganathan B, Thangaratinam S, Global Obstetrics Network (GONet) Collaboration. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016 Sep 6; 354: i4353
257. Kosinska-Kaczynska K, Szymusic I, Bomba-Opon D, Olejek A, Slawska H, Zimmer M, Pomorski M, Breborowicz G, Drews K, Seremak-Mrozikiewicz A, Szymankiewicz M, Pikula T, Oleszczuk J, Patro-Malysza J, Marciniak B, Wielgos M. Perinatal outcome according to chorionicity in twins – a Polish multicenter study. *Ginekol Pol.* 2016; 87(5): 384-9
258. Fumagalli M, Schiavolin P, Bassi L, Groppo M, Uccella S, De Carli A, Passera S, Sirgiovanni I, Dessimone F, Consonni D, Acaia B, Ramenghi LA, Mosca F. The impact of twin birth on early neonatal outcomes. 2016 Jan; 33(1): 63-70