

Lekarz Agata Pawłosek

**Częstość powikłań matczyńskich i płodowych w ciążach bliźniaczych powstałych  
w wyniku technik wspomaganego rozrodu oraz w ciążach bliźniaczych powstałych  
w sposób naturalny**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**Promotor**

**dr hab. n. med. Jerzy Florjański**

II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa,  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław, styczeń 2019

## **Podziękowania**

Chciałabym w tym miejscu podziękować mojemu promotorowi - **dr hab. n. med. Jerzemu Florjańskiemu** za opiekę merytoryczną, zaangażowanie oraz cenne uwagi i sugestie. Dziękuję także Kierownikowi II Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa- **prof. dr hab. n. med. Mariuszowi Zimmerowi** za umożliwienie mi prowadzenia badań, wsparcie, oraz ogromną pomoc w zdobywaniu materiałów. Bez nich powstanie tej pracy nie byłoby możliwe.

Ponadto dziękuję **prof. dr hab. n. med. Tomaszowi Paszkowskiemu** i **dr hab. n. med. Robertowi Śmigłowi** za to, że zgodzili się być recenzentami mojej pracy.

Osobne podziękowania składam mojemu mężowi i rodzicom za to, że zawsze we mnie wierzyli i wspierali w najtrudniejszych momentach.

## Spis treści

1	Wprowadzenie .....	7
1.1	Techniki wspomaganego rozrodu .....	7
1.2	Częstość występowania, etiologia, rodzaje i rozpoznawanie ciąży bliźniaczej .....	10
1.3	Powikłania i opieka prenatalna w ciąży bliźniaczej .....	14
1.3.1	Poród przedwczesny .....	14
1.3.2	Przedwczesne pęknięcie błon płodowych .....	16
1.3.3	Cukrzyca ciążowa .....	17
1.3.4	Nadciśnienie ciążowe .....	19
1.3.5	Zaburzenia hematologiczne w ciąży .....	21
1.3.6	Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych .....	24
1.3.7	Wady wrodzone .....	26
1.3.8	Zaburzenia wzrastania płodów .....	27
1.3.9	Powikłania występujące tylko w ciążach jednokosmówkowych .....	30
1.4	Wczesna ocena stanu noworodków .....	32
1.4.1	Skala Apgar .....	32
1.4.2	Ocena gazometrii krwi pępowinowej po porodzie .....	33
1.4.3	Mała masa urodzeniowa noworodków .....	36
2	Założenia i cele pracy .....	38
3	Materiał i metody .....	39
4	Wyniki i ich omówienie .....	43
4.1	Etap I. Porównanie częstości powikłań matczynych i płodowych w ciążach bliźniaczych powstałych w wyniku zapłodnienia naturalnego i pozaustrojowego bez uwzględnienia typu kosmówkowości .....	43
4.1.1	Wiek ciężarnych z badanych grup .....	43

4.1.2	Wiek ciąży w chwili porodu .....	45
4.1.3	Liczba przeżytych porodów .....	47
4.1.4	Powikłania matczyne w badanych grupach w odniesieniu do liczby ciąż .....	49
4.1.5	Powikłania płodowe w badanych grupach w odniesieniu do liczby ciąż .....	51
4.1.6	Stan urodzeniowy bliźniąt w poszczególnych grupach w odniesieniu do liczby ciąż .....	55
4.1.7	SGA i stan urodzeniowy bliźniąt w odniesieniu do liczby noworodków .....	60
4.2	Etap II. Porównanie częstości powikłań matczynych i płodowych w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie i w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego z uwzględnieniem rodzaju kosmówkowości .....	63
4.2.1	Wiek ciężarnych z badanych grup .....	64
4.2.2	Wiek ciąży w chwili porodu .....	66
4.2.3	Liczba przeżytych porodów .....	68
4.2.4	Powikłania matczyne w badanych grupach w odniesieniu do liczby ciąż .....	70
4.2.5	Powikłania płodowe w badanych grupach, w odniesieniu do liczby ciąż .....	72
4.2.6	Stan urodzeniowy bliźniąt w poszczególnych grupach w odniesieniu do liczby ciąż .....	76
4.2.7	SGA i stan urodzeniowy bliźniąt w odniesieniu do liczby noworodków .....	80
5	Dyskusja .....	84
5.1	Powikłania u ciężarnych .....	87
5.2	Powikłania płodowe .....	89
5.3	Stan noworodków .....	91
5.4	Czas zakończenia ciąży .....	93
5.5	Podsumowanie .....	93
6	Wnioski .....	95
7	Piśmiennictwo .....	96

8	Spis tabel.....	105
9	Spis wykresów .....	107
10	Streszczenie.....	108
11	Abstract.....	111

**Wykaz skrótów użytych w pracy**

ART (Assisted Reproductive Technology) – techniki wspomaganego rozrodu

CI (Confidence Interval) – przedział ufności

CRL (Crown Rump Length) – długość ciemieniowo-siedzeniowa

EFW (Estimated Fetal Weight) – szacunkowa masa płodu

ELBW (Extremely Low Birth Weight) – skrajnie mała masa urodzeniowa

GDM (Gestational Diabetes Mellitus) – cukrzyca ciążowa

GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer) - dojajowodowy transfer gamet

ICP (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy) – cholestaza wewnątrzwątrobowa w ciąży

ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) – docytoplazmatyczne wprowadzenie plemnika

ITP (Immune Thrombocytopenia) – małopłytkowość immunologiczna

IUGR (Intrauterine Growth Restriction) – wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu

IVF-ET (In Vitro Fertilization and Embryo Transfer) – zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zarodka

IVF-KET (In Vitro Fertilization Cryopreservation and Embryo Transfer) – zapłodnienie pozaustrojowe i przeniesienie zamrożonego zarodka

LBW (Low Birth Weight) – mała masa urodzeniowa

OI (Ovarian Induction) – indukcja owulacji

OR (Odds Ratio) – iloraz szans

PROM (Premature Rupture of Membranes) – przedwczesne pęknięcie błon płodowych

SD (Standard Deviation) – odchylenie standardowe

SGA (Small for Gestational Age) – mały dla wieku ciążowego

sFGR (selective Fetal Growth Restriction) – selektywne ograniczenie wzrastania płodu

TAPS (Twin Anemia-Polycythemia Sequence) – zespół anemia-policytomia u bliźniąt

TTTS (Twin-Twin Transfusion Syndrome) – zespół przetoczenia krwi u bliźniąt

TRAP (Twin Reverse Arterial Perfusion Sequence) – sekwencja wstecznego przepływu krwi tętniczej u bliźniąt

VLBW (Very Low Birth Weight) – bardzo mała masa urodzeniowa

## 1 Wprowadzenie

### 1.1 Techniki wspomaganego rozrodu

Prokreacja była przedmiotem zainteresowania społeczeństw od zarania dziejów. Już starożytne zapisy wskazują, że choć większość par miała dzieci, to część z nich pozostawała bezdzietna. Niemożność posiadania potomstwa zawsze stanowiła poważny problem psychologiczny i społeczny, była przyczyną rozpadu małżeństw, stresu a niejednokrotnie depresji. Brak spadkobiercy w rodach królewskich i rodzinach klas wyższych miał także daleko idące konsekwencje polityczne. Podsumowując miliony par na całym świecie borykały się z problemem niepłodności przez wieki. Zgodnie z raportem Światowej Organizacji Zdrowia niemożność uzyskania lub donoszenia ciąży stanowi trzecią spośród najpoważniejszych chorób XXI wieku [1].

W dawnych czasach medycyna nie opierała się na dowodach naukowych, a jedynie na mniej lub bardziej udanych próbach poradzenia sobie z problemem niepłodności. Leczenie natomiast, często polegało na odprawianiu okultyzmów. Pierwsze znane zastosowanie współczesnych technik wspomaganego rozrodu jest datowane na rok 1776, kiedy to sławny szkocki chirurg John Hunter polecił choremu na spodziectwo mężczyźnie, by odbył stosunek płciowy ze swoją żoną, po czym pobrał wydzielone nasienie i za pomocą ogrzanej strzykawki przeniósł je do pochwy kobiety. W ten sposób para doczekała się pierwszego potomka [2]. Gdy amerykański ginekolog James Marion Sims opublikował swoją książkę na temat niepłodności i sztucznego zapłodnienia wywołała ona niezwykle żywą debatę obejmującą zagadnienia medyczne, moralne i etyczne. Społeczne zaakceptowanie technik wspomaganego rozrodu zajęło wiele dekad, także w środowisku medycznym. W latach siedemdziesiątych XX wieku, kiedy w Australii powstawał pierwszy bank spermy, wciąż wzbudzał on duże kontrowersje [1]. Inseminacja, która umożliwiła posiadanie potomstwa przez część niepłodnych par nie była skuteczna w leczeniu niepłodności żeńskiej, szczególnie w niedrożności jajowodów. W latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych XX wieku podejmowano liczne próby chirurgicznego i mikrochirurgicznego leczenia patologii w zakresie jajowodów [3, 4], które w większości przypadków nie przynosiły zadowalających

efektów. Dopiero odkrycie IVF-ET wzbudziło ogromne nadzieje niepełodnych par na posiadanie potomstwa.

Do 1954 r. podejmowano wiele prób pozaustrojowego połączenia gamet. Brak jednak jednoznacznych dowodów na uzyskanie zapłodnienia, a nie jedynie zaplemnienia, w warunkach *in vitro* [5]. Kamieniem milowym w rozwoju tej technologii było odkrycie kapacytacji plemników. W 1951 r. Austin i Chang w swych pracach wykazali, że u wielu gatunków ssaków plemniki muszą przez jakiś czas przebywać w drogach rodnych samic, aby nabrać zdolności zapłodnienia komórki jajowej. Zjawisko to naukowcy nazwali kapacytacją (od angielskiego słowa *capacity* – zdolność) [5]. Kapacytacja stanowi ostateczny etap dojrzewania plemników. Polega na usuwaniu sialoglikoprotein i sulfoglicerolipidów z błony komórkowej plemnika, które zostały na nią nałożone w najądrzu [6]. Czas potrzebny na dokonanie się tego procesu jest różny u różnych gatunków i zachodzi pod wpływem hydrolaz dróg rodnych samicy [6]. U człowieka trwa to od 3 do 7 godzin [6], a np. u myszy - niespełna godzinę [7]. Usunięcie sialoglikoprotein i sulfoglicerolipidów powoduje odsłonięcie enzymów błony cytoplazmatycznej okrywającej akrosom [6], co pozwala na wniknięcie plemników do komórki jajowej. Fuzja gamet powoduje dokończenie podziału mejotycznego komórki jajowej, skutkiem czego jest uwolnienie drugiego ciała kierunkowego. W 1956 r. Thibault i Dauzier po raz pierwszy użyli do zapłodnienia *in vitro* plemników pobranych z dróg rodnych samicy królika. W latach sześćdziesiątych XX wieku kilku badaczom udało się także doprowadzić do zapłodnienia komórki jajowej chomika w warunkach pozaustrojowych z wykorzystaniem plemników pobranych z najądrzy. W 1968 r. Barros zaobserwował, że penetracja oocytów przez plemniki *in vitro* rozpoczyna się dopiero po ok. 3 godzinach od inseminacji. Czas ten udało się skrócić do mniej niż 30 minut preinkubując plemniki z płynem wzgórka jajonośnego. Dowiodło to, że kapacytacja plemników może się odbywać w warunkach *in vitro* bez udziału żeńskich dróg rodnych, w określonych, specjalnych warunkach, zatem w obecności płynu pęcherzykowego lub płynu wzgórka jajonośnego. W 1969 r. Bavister wykazał, że mogą być one zastąpione przez albuminy osocza. Współcześnie wiadomo, że do kapacytacji ludzkich plemników wystarcza ich opłukanie lub odwirowanie, a następnie inkubacja przez kilka godzin na pożywce z glukozą. W przełomowym badaniu z 1959 r. Chang wykazał, że zapłodnione *in vitro* komórki jajowe mogą rozwijać się normalnie. Po przeniesieniu zapłodnionych w warunkach pozaustrojowych



oocytów królika do dróg rodnych przybranych matek uzyskał poród żywych młodych królików, które kolorem futra były podobne do swoich rodziców [5]. W kolejnych latach udało się przeprowadzić procedurę *in vitro* u wielu innych ssaków.

Pierwszej udanej próby zapłodnienia pozaustrojowego oocytów człowieka dokonał w 1969 r. Bavister. Wykorzystał on zmodyfikowany protokół *in vitro* opracowany w 1963 r. przez Yanagimachiego i Changa w trakcie prac nad zapłodnieniem pozaustrojowym u chomików.

Pierwszy człowiek powstały na drodze zapłodnienia pozaustrojowego urodził się jednak dopiero w latach siedemdziesiątych XX wieku. W ówczesnych czasach badania nad techniką *in vitro* u ludzi prowadziło dwóch naukowców z Wielkiej Brytanii – Robert Edwards (fizjolog) i Patrick Steptoe (ginekolog-położnik). Ich prace zaowocowały sukcesem i tak 15 lipca 1978 r. na świat przyszła Louise J. Brown – pierwsze dziecko „z probówki”. Edwards i Steptoe tworząc historię medycyny otworzyli też etyczną i religijną puszkę Pandory. Znakomici etycy, Watykan, laureaci nagrody Nobla i liczni politycy potępili ich za tworzenie dzieci upośledzonych umysłowo i fizycznie. Pomimo upływu lat pogląd ten pozostał obecny w świadomości ludzkiej do czasów obecnych. Od dziesięcioleci trwają debaty nad długofalowymi skutkami zdrowotnymi u ludzi poczętych za pomocą technik wspomaganego rozrodu.

Po porodzie pierwszego dziecka z IVF-ET, w kolejnych latach następował dalszy rozwój i udoskonalanie techniki zapłodnienia pozaustrojowego obejmujący nowe protokoły stymulacji owulacji i hodowli komórkowych. W 1979 r. Pez i współpracownicy wprowadzili do praktyki obserwacje wzrostu pęcherzyków jajnikowych za pomocą USG. Badacze ci wykazali ścisły związek między obrazem laparoskopowym a ultrasonograficznym jajników [8]. W 1982 r. Suzan Lenz i Jurgen G. Lauritsen dokonali pierwszej udanej punkcji jajników z dostępu brzusznego, pod kontrolą ultrasonograficzną, w celu pobrania oocytów wykorzystanych w procedurze IVF-ET [9]. W tym samym roku w Austrii na świat przyszła pierwsza para bliźnięt powstałych na drodze IVF-ET. Rok później zespół Monash w Australii opisał pierwszy przypadek narodzin dziecka wskutek transferu zamrożonego uprzednio zarodka [10], a w 1984 rząd Viktorii uchwalił pierwszą ustawę dotyczącą techniki IVF-ET i badań na ludzkich zarodkach.

Rozpowszechnienie procedury IVF-ET, wprowadzenie regulacji prawnych, a także światowe trendy do ograniczania liczby transferowanych jednorazowo zarodków sprawiły, że coraz więcej z nich poddawano procesowi kriokonserwacji. Pierwsze sukcesy w kriokonserwacji embrionów zostały osiągnięte dzięki metodzie powolnego zamrażania i przez ostatnie dwie dekady była to metoda z wyboru. W ostatnim czasie spopularyzowała się witrifikacja, czyli technika szybkiego zamrażania z użyciem substancji ochronnej (IVF-KET). W porównaniu z metodą klasyczną charakteryzuje się ona większą przeżywalnością zarodków po rozmrożeniu i większym odsetkiem ciąż powstałych po transferze [11]. Ta ulepszona technika zamrażania i przechowywania zarodków przeznaczonych do późniejszego użycia umożliwiła transfer zarodków w cyklach bez stymulacji farmakologicznej jajników zmniejszając tym samym ryzyko zespołu hiperstymulacji jajników i obniżając koszt procedury. Pomimo to technika IVF-KET pozostaje metodą drugiego wyboru, po tradycyjnym IVF z przeniesieniem do jamy macicy świeżych zarodków.

Opracowana przez Edwardsa i Steptoe metoda leczenia kobiecej niepłodności okazała się o wiele mniej skuteczna w przypadkach istnienia niepłodności męskiej, co skłoniło naukowców do poszukiwania rozwiązań, które zwiększyłyby prawdopodobieństwo zapłodnienia komórki jajowej w sytuacji nieprawidłowych parametrów nasienia, takich jak mała liczba czy nieprawidłowa ruchliwość plemników. Wprowadzone początkowo dwie metody mikromanipulacji, takie jak nakłucie lub częściowe usunięcie osłonki przeźroczystej, nie przyniosły spodziewanych rezultatów [12]. Rewolucją okazała się dopiero procedura ICSI, przeprowadzona po raz pierwszy z sukcesem przez Palermo w 1992 r. [13]. Polega ona na wyborze jednego plemnika i wstrzyknięciu go do cytoplazmy komórki jajowej za pomocą cienkiej pipety. Od 1978 r. kliniczne zastosowanie procedury IVF-ET u człowieka stało się powszechne na całym świecie. Szacuje się, że ponad 5 milionów noworodków przyszło na świat dzięki tej metodzie [11]. Doceniając ważne osiągnięcia w dziedzinie fizjologii medycyny, a szczególnie opracowanie i wprowadzenie techniki IVF w 2010 r. prekursorowi tej metody Robertowi Edwardsowi przyznano nagrodę Nobla.

## **1.2 Częstość występowania, etiologia, rodzaje i rozpoznawanie ciąży bliźniaczej**

Rozpowszechnieniu technik wspomaganego rozrodu, towarzyszył wzrost częstości ciąż mnogich. W 2006 r. w Europie 19,9% ciąż powstałych na drodze IVF-ET i ICSI stanowiły

ciąże bliźniacze [14]. Dla porównania ciąża bliźniacza powstała w sposób naturalny u człowieka przypada raz na 80 wszystkich ciąż, co stanowi 1,25%, choć obecnie uważa się, że wartość ta może być niedoszacowana przez tzw. „vanishing twin syndrome” (zespół znikającego bliźniaka) polegający na samoistnym obumarciu jednego lub więcej zarodków we wczesnym etapie rozwoju ciąży wielopłodowej i dalszego rozwoju jednego zarodka. Co ciekawe, częstość występowania ciąż bliźniaczych różni się w zależności od regionu świata. W Nigerii wynosi ok. 4%, w Japonii 0,67%, a w Wielkiej Brytanii 1,1% [15]. Co więcej, różnice te dotyczą niemal wyłącznie ciąż dwuzygotycznych. Odsetek ciąż monozygotycznych wydaje się być podobny na całym świecie i wynosi ok. 0,35% [15]. Ciąże bliźniacze dwuzygotyczne są wynikiem niezależnego zapłodnienia dwóch oocytów przez dwa plemniki i stanowią 2/3 samoistnych ciąż bliźniaczych [14]. W 50% przypadków dochodzi do jednoczesowego uwolnienia 2 komórek jajowych z jednego jajnika [16]. Uważa się, że zwiększone uwalnianie się komórek jajowych jest wynikiem nadmiernej stymulacji jajników, wskutek podwyższonego stężenia gonadotropin. Wyższe stężenia FSH u niektórych kobiet mogą być związane z czynnikami genetycznymi (często obserwuje się rodzinne występowanie ciąż mnogich), ale także środowiskowymi (takimi jak: pora roku, lokalizacja geograficzna, co prawdopodobnie ma związek z wpływem ilości światła na wydzielanie gonadotropin). Podejrzuje się, że istnieje gen występujący u 7-15% populacji zlokalizowany na trzecim chromosomie mający związek z poliowulacją, dziedziczony przez płody żeńskie jako cecha autosomalna recesywna [17]. Zaobserwowano ponadto częstsze występowanie ciąż bliźniaczych u kobiet wyższych, o większym wskaźniku masy ciała (BMI), kobiet starszych i bardziej aktywnych seksualnie [18]. Przypuszcza się, że dodatkowym czynnikiem mogącym mieć wpływ na częstość występowania ciąż mnogich jest stosowana dieta, zwłaszcza bogata w produkty mleczne. Przyczyną może być obecność w mleku krowim insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), który zwiększa wrażliwość jajników na FSH i w konsekwencji wpływa na poliowulację [17].

Po względem genetycznym bliźnięta dwuzygotyczne są jak każda inna para rodzeństwa. Posiadają 50% wspólnych genów od ojca i matki, w rezultacie czego są identyczne w 25%. Chociaż bliźnięta dwuzygotyczne posiadają zwykle jednego ojca istnieje wiele dobrze udokumentowanych przypadków nadpłodnienia (superfecundation), czyli zjawiska polegającego na zapłodnieniu drugiej komórki jajowej uwolnionej podczas tego samego cyklu

miesiączkowego przez plemnik pochodzący z kolejnego stosunku płciowego, z tym samym lub innym partnerem. To drugie zapłodnienie występuje zwykle w odstępie 3-4 dni od pierwszego. Opisywano ponadto zjawisko dodatkowego zapłodnienia (superfetation) czyli implantacji drugiego zarodka w macicy, w której rozwija się już ciąża od co najmniej miesiąca [16]. To ostatnie zjawisko wydaje się być bardzo rzadkie. Możliwość powstania ciąży bliźniaczej zachodzi również wtedy, gdy równoczesnemu zapłodnieniu przez dwa różne plemniki ulegnie komórka jajowa i uwolnione podczas podziału mejotycznego drugie ciało kierunkowe. Powstają wówczas tzw. bliźnięta jednojajowe dwuplemnikowe posiadające 75% wspólnych genów.

Bliźnięta jednozygotyczne stanowiące 1/3 ciąż bliźniaczych powstają z jednej komórki jajowej zapłodnionej przez jeden plemnik, a następnie podziału zygoty na dwa zarodki. Choć bliźnięta monozygotyczne powinny być identyczne pod względem genetycznym, to jednak różnią się od siebie, gdyż podczas rozwoju każdego złożonego organizmu jego komórki somatyczne przechodzą szereg mutacji i podlegają różnym mechanizmom kontroli epigenetycznej. Przyczyny podziału zygoty i rozwinięcia się z niej dwóch embrionów nie są do końca jasne. Powstawanie bliźniąt monozygotycznych wśród zwierząt (za wyjątkiem pancerników) jest rzadkie i może być rezultatem ekspozycji na czynniki toksyczne lub mutagenne. Badania pokazały, że jedną z przyczyn podziału zapłodnionej komórki jajowej może być niedobór tlenu (np. u myszy) lub zmiany temperatury (jak to się dzieje u płotek). Przypuszcza się, że bliźnięta monozygotyczne mogą powstawać na skutek uszkodzenia embrioblastu i jego odbudowy w dwóch różnych miejscach, z których każde stanowi podstawę do rozwoju monozygotycznego bliźniaka. Rodzinne występowanie bliźniąt monozygotycznych sugeruje natomiast możliwość występowania defektu jednego z białek osłonki przezroczystej, który może być dziedziczny. Ponadto bliźnięta monozygotyczne obserwuje się częściej wśród płodów żeńskich, co może mieć związek z nieprawidłowym przebiegiem procesu inaktywacji chromosomu X [16].

W zależności od dnia, w którym doszło do podziału zapłodnionej komórki jajowej wyróżnia się 3 rodzaje ciąży bliźniaczej monozygotycznej. W ok. 1/3 przypadków ciąż jednozygotycznych do podziału dochodzi pomiędzy 1 a 3 dniem ciąży, co skutkuje powstaniem bliźniąt dwukosmówkowych-dwuowodniowych. Znacznie jednak częściej, bo prawie w 2/3 przypadków, do podziału dochodzi między 4 a 8 dniem ciąży. Tak powstałe

bliźnięta mają osobne worki owodniowe, dzielą natomiast jedną wspólną płytę łożyska i nazywane są jednokosmówkowymi-dwuowodniowymi. Zaledwie 1% bliźnięt monozygotycznych posiada jedną wspólną płytę łożyska i jeden wspólny worek owodniowy (bliźnięta jednokosmówkowe-jednoowodniowe) i powstają one wówczas, gdy do podziału zygoty na dwa zarodki dochodzi pomiędzy 9 a 13 dniem ciąży. Podział zygoty po 13 dniu ciąży może natomiast prowadzić do powstania bliźnięt nie całkowicie rozdzielonych [14, 16].

Zarówno ciąża monozygotyczna jak i dwuzygotyczna może być ciążą jednokosmówkową choć w zdecydowanej większości ciąż dwuzygotycznych stwierdza się występowanie dwóch oddzielnych łożysk i dwóch worków owodniowych.

Określenie rodzaju ciąży bliźniaczej jest niezwykle istotne, z uwagi na możliwość występowania powikłań, specyficznych dla danego typu ciąży bliźniaczej. W ponad 70% łożysk u bliźnięt jednokosmówkowych stwierdza się występowanie różnego rodzaju połączeń naczyniowych (żylny-żylnych, tętniczo-tętnicznych, bądź żylny-tętnicznych), które mogą prowadzić do zaburzeń przepływu krwi i w konsekwencji poważnych powikłań u płodów, takich jak: TTTS, TAPS, czy TRAP.

Obecnie jedyną miarodajną metodą diagnostyczną pozwalającą określić kosmówkowość i owodniowość w ciąży bliźniaczej, w trakcie jej trwania, jest badanie ultrasonograficzne. Określenie liczby pęcherzyków ciążowych w jamie macicy jest możliwe już w 4 tygodniu ciąży. Badanie to powinno być jednak powtórzone po 3-4 tygodniach z uwagi na wspomniany wcześniej tzw. zespół znikającego bliźnięcia. Badanie USG przeprowadzone w 5 tygodniu ciąży pozwala ponadto odróżnić ciążę jednokosmówkową (jeden pęcherzyk ciążowy z dwoma zarodkami) od dwukosmówkowych (dwa pęcherzyki ciążowe), a w 8 tygodniu dodatkowo jednoowodniowe od dwuowodniowych, kiedy to błony oddzielające płody są już dobrze widoczne. Typowym obrazem ultrasonograficznym różnicującym ciążę jednokosmówkową i dwukosmówkową po 10 tygodniu ciąży jest zróżnicowany obraz błon owodniowych w obu typach ciąż. Ciąża dwukosmówkowa charakteryzuje się grubą błoną rozdzielającą płody z wciskającą się pomiędzy jej warstwy kosmówką, co daje charakterystyczny kształt trójkąta, podobny do greckiej litery lambda – objaw „lambda”. Ciąża jednokosmówkowa charakteryzuje się natomiast cienką błoną rozdzielającą płody przyczepiającą się prostopadle do kosmówki w kształcie litery T – objaw „tau”. W trakcie badania USG wykonywanego w celu określenia kosmówkowości należy

ponadto ustalić owodniowość ciąży bliźniaczej. W przypadku wątpliwości czy bliźnięta rozdzielone są błoną, pomocne może się okazać uwidocznienie zapętlenia pępowin, dobrze widoczne przy użyciu techniki Dopplera znakowanego kolorem, występujące w ciąży jednoowodniowej. Badanie USG mające na celu określenie kosmówkowości w ciąży bliźniaczej powinno być wykonane nie później niż w 13+6 tygodniu ciąży. Określenie rodzaju bliźniąt pod koniec drugiego trymestru i później na podstawie badania USG jest bardzo trudne, a czasem wręcz niemożliwe.

Ultrasonograficzna ocena zygotywności w ciążach bliźniaczych jest trudna i charakteryzuje się niską wartością predykcyjną. Rozróżnienie ciąży bliźniaczej monozygotycznej od bizygotycznej jest możliwe jedynie na podstawie cech fizycznych bliźniąt po ich urodzeniu oraz pewnych cech biochemicznych takich jak: grupa krwi, polimorfizm białek, czy typ HLA. Typowanie DNA jest współcześnie najbardziej użyteczną i wiarygodną metodą określenia zygotywności. Do badania można użyć fragmentu skóry lub sznura pępowinowego a także wymazu z policzka [16].

### **1.3 Powikłania i opieka prenatalna w ciąży bliźniaczej**

#### **1.3.1 Poród przedwczesny**

W ciąży bliźniaczej mogą występować takie same powikłania jak w ciąży jedнопłodowej. Zdarzają się jednak znacznie częściej. Najczęściej występującym a zarazem najpoważniejszym powikłaniem ciąży wielopłodowej jest poród przedwczesny. W krajach Europy Zachodniej odsetek porodów przedwczesnych w ciążach bliźniaczych przekracza 40%. Jest on tym samym pięciokrotnie większy niż w przypadku ciąż pojedynczych [19]. Ze względu na wiek ciążowy wyróżnia się porody skrajnie przedwczesne (do 28 tygodnia), bardzo przedwczesne (między 29 a 32 tygodniem) i umiarkowanie przedwczesne (między 33 a 36 tygodniem ciąży). Poród przedwczesny jest związany ze znacznym wzrostem zachorowalności i umieralności, a także koniecznością długotrwałej hospitalizacji noworodków. Ryzyko powikłań, takich jak: zespół zaburzeń oddychania, krwawienia wewnątrzczaszkowe, leukomalacja okołokomorowa, martwicze zapalenie jelit, retinopatia wcześniacza czy niedojrzałość wątroby skutkująca zaburzeniami krzepnięcia oraz hiperbilirubinemią są tym częstsze i bardziej nasilone, im wcześniej dochodzi do zakończenia

ciąży. Ciąża bliźniacza jest niewątpliwie obarczona większym ryzykiem jatrogennego porodu przedwczesnego, z uwagi na znacznie większą częstość powikłań matczyno- płodowych w stosunku do ciąż pojedynczych. W ciążach jednoowodniowych prawie zawsze dochodzi do zapętlenia pępowin. Z uwagi na duże ryzyko wewnątrzmacicznego obumarcia płodów zaleca się elektywne zakończenie tego typu ciąż między 32 a 34 tygodniem ciąży [20]. Nie ma pewnych dowodów, które wskazywałyby na optymalny moment zakończenia ciąży bliźniaczej jedno- lub dwukosmówkowej. W przypadku ciąż dwukosmówkowych sugeruje się rozwiązanie między 37 a 38 tygodniem ciąży. Członkowie grupy Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) zalecają zakończenie ciąż jednokosmówkowych po laseroterapii z powodu TTTS, czy powikłanych selektywnym ograniczeniem wzrastania jednego z płodów (sFGR I stopnia) między 34 a 36 tygodniem ciąży, natomiast ciąż powikłanych sFGR II i III stopnia w 32 tygodniu ciąży. Ponadto RCOG w wytycznych z 2016 r. zaleca, by niepowikłane ciąż jednokosmówkowe zakończyć elektywnie w 36 tygodniu, po podaniu sterydów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu [21]. Na krótszy czas trwania ciąż wielopłodowych mają wpływ także inne czynniki jak: nadmierne rozciągnięcie mięśnia macicy, czy też większa wrażliwość mięśniówki macicy na oksytocynę i prostaglandyny.

Początek porodu jest związany z migracją makrofagów i neutrofilów do macicy i uwolnieniem chemokin i cytokin prozapalnych, co skutkuje zwiększeniem ekspresji genów białek pośredniczących w dojrzewaniu szyjki macicy i pękaniu błon płodowych (takich jak prostaglandyny i metaloproteinazy). Uwolnienie cytokin prozapalnych powoduje ponadto wzrost ekspresji genów receptorów oksytocynowych oraz połączeń typu gap junctions odpowiadających za większą kurczliwość mięśnia macicy. Na aktywację czynników zapalnych prowadzących do porodu przedwczesnego może mieć wpływ wiele patologicznych czynników, takich jak: infekcje, stres, niewydolność szyjki macicy czy zawały łożyska. Jednakże w przypadku ciąż donoszonych o przebiegu prawidłowym proces ten wydaje się być aktywowany przez takie czynniki jak zwiększona produkcja kortykoliberyny przez łożysko, wydzielanie surfaktantu do płynu owodniowego przez płuca dojrzałego płodu oraz zwiększone rozciągnięcie mięśnia macicy. W przypadku ciąż mnogich fizjologiczne bodźce prowadzące do inicjacji porodu mogą być silniejsze lub pojawiać się wcześniej ze względu na większą sumaryczną masę płodów i łożysk oraz większą objętość płynu owodniowego.

Tłumaczyłoby to powszechną skłonność do samoistnego wcześniejszego porodu w ciążach wielopłodowych [22].

Pomiar długości szyjki macicy w badaniu ultrasonograficznym jest preferowaną metodą oceny ryzyka porodu przedwczesnego w ciążach bliźniaczych. U ciężarnych bez objawów klinicznych długość szyjki macicy równa lub mniejsza niż 20 mm stanowi istotny czynnik predykcyjny porodu przedwczesnego przed 32 i 34 tygodniem ciąży.

Nie istnieje skuteczna metoda zapobiegania porodowi przedwczesnemu w przypadku ciąży wielopłodowych. Reżim łóżkowy, podawanie progesteronu, założenie szwu szyjkowego czy pessara kołnierzewego nie zmniejszają tego ryzyka. Podawanie progesteronu może natomiast istotnie zmniejszać ryzyko zachorowalności i umieralności u noworodków.

### **1.3.2 Przedwczesne pęknięcie błon płodowych**

Powikłaniem często występującym w ciążach bliźniaczych jest przedwczesne pęknięcie błon płodowych. Przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego stanowi istotny czynnik ryzyka zakażenia wewnątrzmacicznego, co z kolei może prowadzić do wystąpienia posocznicy u matki lub wielu poważnych powikłań u płodów i noworodków takich jak: wrodzone zapalenie płuc, zespół niewydolności oddechowej, posocznica czy martwicze zapalenie jelit. W ciąży bliźniaczej przedwczesne pęknięcie błon płodowych może dotyczyć tylko pierwszego płodu, tylko drugiego płodu, obu płodów lub błon tworzących przegrodę między płodami. W większości przypadków PROM dotyczy bliźnięcia pierwszego (przodującego). Do pęknięcia błon rozdzielających płody dochodzi rzadko, zwykle na skutek wykonywania procedur inwazyjnych takich jak amniopunkcja czy laseroterapia. W ciążach bliźniaczych PROM zdarza się trzykrotnie częściej niż w przypadku ciąży pojedynczych [23].

W przypadku przedwczesnego pęknięcia błon płodowych możliwe są dwa sposoby postępowania: zakończenie ciąży lub postępowanie zachowawcze (obejmujące antybiotykoterapię i sterydoterapię). Wybór jednego z nich uzależniony jest od wielu czynników takich jak: wiek ciążowy, dojrzałość płuc płodów, czy ryzyko infekcji wewnątrzmacicznej. W ciąży bliźniaczej powikłanej PROM między 23 a 31 tygodniem ciąży zalecane jest postępowanie zachowawcze, o ile nie stwierdza się wykładników infekcji wewnątrzmacicznej. Po 34 tygodniu ciąży zaleca się natomiast jej rozwiązanie, z uwagi na istotnie mniejsze ryzyko dla płodów wynikające z wcześniactwa niż infekcji



wewnątrzmacicznej. Pomiędzy 31 a 34 tygodniem decyzja o zakończeniu ciąży jest trudna. Najlepiej jeśli rozwiązanie następuje po wcześniejszym podaniu ciężarnej pełnej dawki sterydów w celu przyspieszenia dojrzewania płuc u płodu.

### 1.3.3 Cukrzyca ciążowa

Ok. 2 do 10% ciąż jest powikłanych cukrzycą z czego większość (ok. 90%) stanowi cukrzyca ciążowa [24, 25]. Ciąża jest okresem, w którym w organizmie kobiety na skutek działania hormonów produkowanych przez łożysko (np. ludzki laktogen łożyskowy) dochodzi do zmniejszenia ekspresji receptorów insulinowych (w tym IRS-1), jak również do upośledzenia transportu glukozy za pośrednictwem GLUT-4 (Glucose transporter 4) do wnętrza komórek docelowych, co ma na celu preferencyjne zaopatrzenie w glukozę jednostki płodowo-łożyskowej. Do wystąpienia ciążowej insulinooporności przyczynia się także rozkład insuliny przez łożyskowe insulinyazy. U części ciężarnych przejściowe pogorszenie metabolizmu glukozy przekracza możliwości kompensacyjne trzustki, wskutek czego rozwija się klinicznie jawna nietolerancja glukozy określana mianem cukrzycy ciążowej.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u ciężarnej mają istotny wpływ na procesy metaboliczne u płodu, gdyż łożysko stanowi nieprzepuszczalną barierę dla insuliny wydzielanej przez organizm matki. Metabolizm glukozy u płodu jest zatem regulowany przy udziale jego własnej insuliny i w sytuacji hiperglikemii u ciężarnej dochodzi do reaktywnej hiperinsulinemii u płodu. Hiperinsulinemia stymuluje z kolei nadmierny rozrost tkanek docelowych dla insuliny w szczególności tkanki tłuszczowej. Konsekwencją hipertrofii tkanek płodu jest nadmierne zużycie tlenu, narastająca hipoksja i kwasica, co może prowadzić do jego obumarcia w III trymestrze ciąży [26]. Nadmierna produkcja insuliny i przerost komórek wysp trzustkowych płodu w odpowiedzi na hiperglikemię matki zwiększa ponadto ryzyko hipoglikemii u noworodka i wystąpienia otyłości i cukrzycy u dziecka. Problem ten wydaje się jednak dotyczyć tylko ciężarnych, u których cukrzyca nie została wykryta lub była źle leczona. Cukrzyca ciążowa nie wpływa natomiast na częstość występowania wad wrodzonych i ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu wskutek wczesnych zmian patologicznych w naczyniach łożyska, gdyż pojawia się zwykle w drugiej połowie ciąży, w przeciwieństwie do cukrzycy przedciążowej [23]. Z uwagi na obserwowane w ciążach bliźniaczych wyższe stężenie diabetogennych hormonów ciążowych, spowodowane choćby

większą masą tkanki łożyskowej, ciążę te znajdują się w grupie wyższego ryzyka cukrzycy ciążowej, w stosunku do ciąż pojedynczych [26]. Nie jest jednak jasne, czy hiperglikemia u ciężarnej wywiera podobnie negatywny wpływ na wyniki położnicze w ciążach bliźniaczych, jak to się dzieje w przypadku ciąż pojedynczych. W ciążach wielopłodowych wyższe stężenie cukru we krwi może być korzystne, z uwagi na sumarycznie większe zapotrzebowanie energetyczne kilku płodów rozwijających się jednocześnie w macicy. W większości prac nie stwierdzono istotnych różnic we wpływie cukrzycy na przebieg ciąży pojedynczej i mnogiej. Część autorów w swych badaniach wykazała jednak mniejszą umieralność okołoporodową [24, 25] i mniejszą częstość małej liczby punktów w skali Apgar w piątej minucie po porodzie (poniżej 4 punktów) w ciążach bliźniaczych, w porównaniu do ciąż jedнопłodowych, powikłanych cukrzycą [25]. Powodowana cukrzycą makrosomia płodu i związana z nią większa częstość urazów okołoporodowych wydaje się nie stanowić problemu w przypadku ciąż wielopłodowych, z uwagi na ich zwykle wcześniejsze zakończenie i mniejszą masę płodów.

Badania diagnostyczne i kryteria rozpoznania cukrzycy ciążowej w ciążach bliźniaczych nie różnią się od tych, które są stosowane w ciążach pojedynczych i zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2016 r. obejmują kontrole glikemii na czczo na początku ciąży, a następnie możliwie szybkie wykonanie testu obciążenia glukozą u kobiet z glikemią na czczo w przedziale 92-125 mg/dl lub czynnikami ryzyka hiperglikemii w ciąży takimi jak: wielorództwo, ciąża po 35 r.ż., urodzenie uprzednio dziecka o masie ponad 4000g, urodzenie noworodka z wadą rozwojową, zgon wewnątrzmaciczny w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze lub BMI > 27 kg/m<sup>2</sup> przed ciążą, wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2, uprzednio przebyta cukrzyca ciążowa. W przypadku stwierdzenia prawidłowego wyniku doustnego testu obciążenia 75 g glukozy (tj.: glikemia na czczo < 92 mg/dl, glikemia < 180 mg/dl w pierwszej godzinie po spożyciu glukozy i glikemia < 153 mg/dl w drugiej godzinie testu) powtarza się to badanie w 24-28 tygodniu ciąży, jak u kobiet, u których glikemia na czczo była prawidłowa (< 92mg/dl). Jeśli któraś z wyżej podanych norm stężenia glukozy jest przekroczona, to rozpoznaje się cukrzycę ciążową. Podstawę leczenia cukrzycy ciążowej stanowi dobrze zbilansowana dieta i aktywność fizyczna, a w przypadku braku zadowalających efektów po 5-7 dniach stosowania diety także insulinoterapia.

### 1.3.4 Nadciśnienie ciążowe

Wśród innych poważnych powikłań ciąży wielopłodowej wymienić należy nadciśnienie ciążowe występujące w ok. 14-24% przypadków ciąż bliźniaczych i będące najistotniejszą przyczyną umieralności matek [27]. Podstawą rozpoznania tego powikłania jest stwierdzenie nieprawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (tj. ciśnienia skurczowego  $> 140$  mmHg lub rozkurczowego  $> 90$  mmHg) w co najmniej dwóch pomiarach dokonywanych w odstępie 4-godzinnym, które pojawiły się po raz pierwszy po 20 tygodniu ciąży. Pomimo wielu lat badań prowadzonych w wielu ośrodkach na świecie patogeneza nadciśnienia ciążowego pozostaje niewyjaśniona. Obecnie uważa się, że jedną z głównych przyczyn nadciśnienia jest nieprawidłowa inwazja cytotrofoblastu do tętnic spiralnych macicy we wczesnym okresie ciąży [28]. Fizjologicznie inwazja trofoblastu do doczesnej jest dwuetapowa i kończy się zwykle ok. 18-20 tygodnia ciąży. Nieprawidłowy przebieg tego procesu może skutkować hipoperfuzją i zawałami łożyska. Związany z tym stres oksydacyjny jest powodem powstawania w łożysku substancji uszkodzających lub aktywujących śródbłonek naczyń. Uszkodzony śródbłonek naczyń traci swoje zdolności antykoagulacyjne, wskutek czego może dochodzić do zaburzeń w układzie krzepnięcia krwi. Przypuszcza się, że częstsze występowanie nadciśnienia w ciążach bliźniaczych, w porównaniu do ciąż pojedynczych, większe jego nasilenie (z istotnie większymi średnimi wartościami ciśnienia tętniczego), a także tendencja do ujawniania się we wcześniejszym okresie ciąży wynika ze zwiększonej masy tkanki łożyskowej w ciążach wielopłodowych. Badania amerykańskie wskazują ponadto, że w ciążach bliźniaczych w porównaniu do ciąż jedнопłodowych istnieje 2-3-krotnie większe ryzyko wystąpienia stanu przedzucawkowego (tj. pojawienia się nadciśnienia po 20 tygodniu ciąży z towarzyszącym białkomoczem  $> 300$  mg/dobę lub cechami uszkodzenia narządów, z objawami takimi jak: 2-krotny wzrost stężenia enzymów wątrobowych, trombocytopenia  $< 100$  tysięcy płytek/ul, wzrost stężenia kreatyniny  $> 1,1$  mg/dl, obrzęk płuc, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego) [29]. Choć patofizjologia nadciśnienia ciążowego i stanu przedzucawkowego nie są do końca jasne, to wydaje się że mechanizm powstawania obu powikłań jest bardzo podobny [29]. Badania histopatologiczne łożysk z ciąż powikłanych ciężkim stanem przedzucawkowym ujawniły liczne zawały łożyska i zmiany miażdżycowe zwężające światło tętnic [30].

Biorąc pod uwagę dużą częstość występowania nadciśnienia tętniczego w ciążach

wielopłodowych i jego poważne konsekwencje dla ciężarnych, włącznie z 17% śmiertelnością w przypadku rozwinięcia się rzucawki, niezwykle istotne jest jej wczesne rozpoznanie. W badaniu ultrasonograficznym u kobiet ze stanem przedrzucawkowym obserwowano zmniejszony przepływ maciczo-łożyskowy i zwiększony opór w tętnicach macicznych [30]. Obiecującym narzędziem diagnostycznym wydają się też biomarkery. W surowicach kobiet ze stanem przedrzucawkowym stwierdzono zmiany w stężeniach czynników antyangiogennych takich jak: sFlt-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase-1) wiążących VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) i PlGF (Placental Growth Factor). Wydaje się, że stężenie sFlt-1 zwiększa się na 4-5 tygodni, a PlGF obniża na 9-11 tygodni przed wystąpieniem objawów stanu przedrzucawkowego. [29].

Badania United States Preventive Services Task Force wykazały, że u kobiet z grupy wysokiego ryzyka (tj. w ciąży wielopłodowej, z nadciśnieniem tętniczym/preeklampsją w wywiadzie, z cukrzycą, chorobami nerek, chorobami autoimmunologicznymi, u kobiet otyłych, po 35 roku życia, u pierwiastek, bądź kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym) małe dawki aspiryny (60-150 mg/dobę) stosowanej między 12 a 28 tygodniem ciąży zmniejszają ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego o 24% [29]. W leczeniu nadciśnienia ciążowego obecnie stosuje się między innymi: labetalol, nifedypinę, metylodopę, preparaty magnezu. Korzyści ze stosowania leków hipotensyjnych w łagodnych i umiarkowanych postaciach nadciśnienia pozostają niepewne, stąd farmakoterapia w przypadku nadciśnienia i preeklampsji jest zalecana zdecydowanie w przypadku wartości ciśnienia skurczowego  $> 160$  mmHg lub rozkurczowego  $> 110$  mmHg. Celem leczenia ciężkich postaci nadciśnienia jest zmniejszenie ryzyka powikłań maczyno-płodowych takich jak zawał mięśnia sercowego, niewydolność nerek, niewydolność łożyska, przedwczesne oddzielenie się łożyska czy wewnątrzmaciczne obumarcie płodu [29]. Obecnie jedyną naprawdę skuteczną metodą leczenia nadciśnienia ciążowego i stanu przedrzucawkowego pozostaje rozwiązanie ciąży [23]. Liczne badania wykazały, że kobiety z nadciśnieniem ciążowym, a w szczególności z preeklampsją, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego takich jak nadciśnienie przewlekłe, choroba wieńcowa czy udar mózgowy. Nie można wykluczyć, że preeklampsja prowadzi do uszkodzenia naczyń i zmian metabolicznych, które mogą być przyczyną rozwinięcia się chorób układu sercowo-naczyniowego w późniejszym życiu. Badania genetyczne i populacyjne wskazują jednak na

istniejącą uprzednio dysfunkcję naczyń, która ujawnia się pod wpływem ciąży i stanowi obciążenie dla układu krążenia kobiety [31].

### **1.3.5 Zaburzenia hematologiczne w ciąży**

#### ***1.3.5.1 Niedokrwistość u ciężarnych***

Jednym z fizjologicznych następstw hematologicznych powstających w przebiegu ciąży zarówno jedno- jak i wielopłodowych jest pojawienie się u ciężarnych niedokrwistości. Powstaje ona w wyniku zwiększenia się objętości osocza o ok. 50%, przy jednoczesnym wzroście liczby krwinek czerwonych jedynie o 25%, w porównaniu do stanu sprzed ciąży. Przyczyną zwiększenia objętości osocza jest wzmożona aktywność reniny i jednocześnie obniżenie stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego. Powodem zwiększenia się liczby erytrocytów jest wysokie zapotrzebowanie metaboliczne, które powoduje zwiększone wydzielanie erytropoetyny o ok. 50%. Znaczący wzrost objętości osocza w przeciwieństwie do umiarkowanego wzrostu liczby komórek krwinek czerwonych prowadzi do spadku stężenia hemoglobiny (zjawisko hemodylucji krwi). Wzrost liczby erytrocytów w krążeniu krwi u ciężarnych jest naturalnym przystosowaniem się matki do potrzeby zapewnienia odpowiedniej ilości tlenu dla rozwijającego się płodu. Spadek stężenia hemoglobiny zmniejsza lepkość krwi. Uważa się, że zwiększa to łożyskową perfuzję, zapewniając lepszą wymianę gazów i składników odżywczych między matką i płodem. Fizjologiczna niedokrwistość jest największa pod koniec drugiego i na początku trzeciego trymestru ciąży.

Obok zjawisk fizjologicznych, w ciążach szczególnie wielopłodowych, mogą wystąpić też stany patologiczne, zatem sytuacja, w której liczba krwinek czerwonych i stężenie hemoglobiny (Hb) spadają poniżej wartości optymalnych, zapewniających prawidłowe utlenowanie tkanek obwodowych. Zgodnie z przyjętymi normami Światowej Organizacji Zdrowia stężenie Hb w żadnym okresie ciąży nie powinno być mniejsze niż 6,82 mmol/l (11 g/dl), a wartość hematokrytu mniejsza niż 33%. Niedokrwistość w okresie ciąży stanowi istotny problem, ponieważ ma wpływ zarówno na stan płodu jak i ciężarnej, a także przebieg porodu i połogu [23]. Badania w ciążach pojedynczych wykazały, że istnieje związek między wystąpieniem niedokrwistości u ciężarnych, a zwiększoną częstością występowania porodów przedwczesnych, małej masy urodzeniowej i zgonów u noworodków [32]. W ciążach wielopłodowych, z uwagi na sumarycznie większą masę jednostki płodowo-łożyskowej, jej

większe zapotrzebowanie na tlen i składniki odżywcze, przy jednocześnie podobnych możliwościach kompensacyjnych organizmu ciężarnej, obserwuje się częstsze występowanie anemii. Amit Kosto i wsp. wykazali, że w ciążach bliźniaczych częstość występowania niedokrwistości u ciężarnych, z hemoglobina  $< 10$  g/dl, sięga 25% [32]. Według badań Naila Nasr Malik aż u 56% ciężarnych w ciążach bliźniaczych obserwuje się niedokrwistość z Hb  $< 11$  g/dl [27]. Ponadto stwierdzono, że w ciążach bliźniaczych częściej konieczna była okołoporodowa transfuzja krwi u matki, w stosunku do ciąż pojedynczych, z uwagi na niższe wyjściowe stężenie hemoglobiny. Nie wykazano natomiast istotnego wpływu niedokrwistości u ciężarnych w ciążach bliźniaczych na wyniki położnicze, takie jak: większa częstość małej masy urodzeniowej i wystąpienie porodu przedwczesnego.

### **1.3.5.2 Małopłytkowość**

Liczba płytek krwi (PLT) w czasie rozwoju ciąży u części kobiet fizjologicznie zmniejsza się, stąd małopłytkowość u ciężarnych rozpoznajemy przy stężeniu PLT w surowicy krwi  $< 120$  tysięcy/ $\mu$ l [33]. Może być ona spowodowana czynnikami związanymi z ciążą takimi jak: małopłytkowość ciążowa przygodna, małopłytkowość na tle immunologicznym, zespół HELLP (hemoliza, wzrost stężenia enzymów wątrobowych i małopłytkowość), ostre stłuszczenie wątroby lub stan przedrzucawkowy, ale też czynnikami nie związanymi z ciążą jak: pseudomałopłytkowość (na tle przeciwciał EDTA-zależnych), zakażenia czy działanie niektórych leków [33].

Przygodna małopłytkowość ciążowa występuje u 5% ciężarnych, zwłaszcza w III trymestrze ciąży i stanowi ok. 75% wszystkich trombocytopenii występujących w okresie ciąży. Ustępuje wkrótce po porodzie i zwykle nie wiąże się z niekorzystnymi następstwami u matki i płodu. Jej rozpoznanie możliwe jest jednak dopiero po wykluczeniu innych poważniejszych przyczyn zmniejszonej liczby płytek krwi. W praktyce nie ma możliwości różnicowania jej z małopłytkowością na tle immunologicznym, gdyż obie rozpoznaje się na podstawie wykluczenia innych przyczyn [33, 34, 35]. Etiologia małopłytkowości ciążowej pozostaje nadal nieznana, jednak uważa się, że może być ona wynikiem hemodylucji krwi podczas ciąży lub następstwem zwiększonej destrukcji płytek krwi w łożysku. Pod koniec ciąży objętość krwi krążącej w ciążach pojedynczych wzrasta o ok. 40-50%, natomiast w ciążach bliźniaczych o 50-60%. Dodatkowo masa łożysk w ciążach mnogich jest większa

w stosunku do ciąż pojedynczych, stąd też prawdopodobieństwo zwiększonego niszczenia płytek krwi w obrębie łożysk w tych ciążach jest także większe. Przypuszcza się więc, że większe rozcieńczenie krwi i większa masa łożysk mogą być przyczyną częstszego występowania małopłytkowości w ciążach bliźniaczych, niż jedнопłodowych [34].

Małopłytkowość na tle immunologicznym występuje u 0,01-0,1% ciężarnych i stanowi ok. 3% wszystkich trombocytopenii okresu ciąży. Jednocześnie jest to najczęstsza przyczyna małej liczby płytek krwi w I i II trymestrze ciąży [35].

ITP jest spowodowana obecnością przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciw glikoproteinom występującym na powierzchni płytek krwi. Przeciwciała te ze względu na ich niewielkie rozmiary łatwo mogą przenikać przez łożysko i wywoływać także małopłytkowość u płodu. Do tej pory nie opracowano wiarygodnych testów, które pozwoliłyby jednoznacznie wykluczyć tę postać małopłytkowości. Przeciwciała przeciwplatekcyjne można bowiem stwierdzić jedynie u ok. połowy ciężarnych dotkniętych tą chorobą [33, 35]. Ciekawe, że badania kliniczne nie wykazały związku pomiędzy liczbą płytek krwi u matki i płodu w przypadku ciężarnych z ITP. Nie ma też wiarygodnych, a przy tym bezpiecznych metod ustalenia liczby płytek u płodu. Najlepszym czynnikiem predykcyjnym odnośnie oceny ryzyka małopłytkowości u płodu wydaje się wywiad dotyczący liczby PLT u noworodka z poprzedniej ciąży.

Sposób postępowania z ciężarną dotkniętą małopłytkowością zależy od stopnia nasilenia choroby. W przypadku utrzymywania się liczby płytek ponad 100 tys./ $\mu$ l zaleca się jedynie comiesięczną kontrolę morfologii krwi. Ponadto, nie ma przekonujących badań świadczących o konieczności leczenia bezobjawowej małopłytkowości z liczbą płytek przekraczającą 30 tys./ $\mu$ l do osiągnięcia trzeciego trymestru ciąży. U ciężarnych pomiędzy 35 a 36 tygodniem ciąży lub w przypadku konieczności interwencji zabiegowych we wcześniejszym okresie ciąży zaleca się wdrożenie leczenia w celu uzyskania stężenia płytek powyżej 50 tys./ $\mu$ l. W przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego zaleca się, aby liczba płytek krwi przekraczała 80 tys./ $\mu$ l. Najpoważniejszym powikłaniem matczynym związanym z małopłytkowością jest zwiększone krwawienie okołoporodowe, które jest rzadkie u kobiet z liczbą PLT większą niż 50 tys./ $\mu$ l. Najpoważniejszym powikłaniem dla płodu dotkniętego małopłytkowością jest zwiększone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Leczenie trombocytopenii w ciąży obejmuje sterydoterapię (zwykle prednizolonem)

w dawce 10-20 mg/dobę przez tydzień, dożylnie podanie immunoglobuliny, a w sytuacjach skrajnych, zagrażających życiu, także przetoczenie koncentratu płytek krwi.

### 1.3.6 Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych

Do poważnych powikłań zarówno ciąży pojedynczej jak i mnogiej należy wewnątrzwątrobową cholestazę ciężarnych, która może wiązać się z wystąpieniem łagodnej żółtaczki (w 10-15% przypadków), świądu skóry, podwyższonych wartości enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, GGTP) i kwasów żółciowych ( $> 10\mu\text{mol/l}$ ). Stężenie tych ostatnich zostało uznane za najlepszy parametr pozwalający ustalić rozpoznanie cholestazy ciąży. Cholestaza pojawia się najczęściej w II lub III trymestrze ciąży i ustępuje po 2-3 tygodniach od porodu. Częstość jej występowania waha się od 0,1% w Kanadzie i Europie do 22% w Indiach i Chile. Patogeneza ICP jest wieloczynnikowa i obejmuje zaburzenia hormonalne, czynniki genetyczne i środowiskowe. Uważa się, że jedną z przyczyn może być mutacja genu odpowiadającego za transport kwasów żółciowych w komórkach wątrobowych (MDR3), który uczestniczy w wydzielaniu fosfolipidów do żółci. Hormony płciowe i ich metabolity mogą modyfikować ekspresję genu MDR3, prowadząc do upośledzenia funkcji transportowania kwasów żółciowych.

Zaburzone wydalanie żółci powoduje zwiększenie stężenia kwasów żółciowych we krwi obwodowej i pobudza receptory w skórze, co powoduje pojawienie się świądu. Dochodzi także do uszkodzenia komórek wątrobowych objawiającego się zwiększeniem stężenia aminotransferaz w surowicy krwi. Wykazano, że stężenie kwasów żółciowych przekraczające  $40\mu\text{mol/l}$  koreluje ze zwiększonym ryzykiem powikłań zarówno matczyńskich jak i płodowych. Wystąpienie ICP koreluje ze wzrostem ryzyka porodu przedwczesnego, nieprawidłowych zapisów kardiograficznych, obecności smółki w płynie owodniowym i nagłego wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. To ostatnie najczęściej dotyczy ciąż po 37 tygodniu, szczególnie w przypadkach ciężkiej cholestazy, ze stężeniem kwasów żółciowych powyżej  $100\mu\text{mol/l}$ . Wpływ cholestazy na zwiększone ryzyko nagłego i niespodziewanego wewnątrzmacicznego obumarcia płodu może wynikać z zaburzeń rytmu serca płodu powstałych wskutek działania kwasów żółciowych, jak i obkurczania się naczyń łożyskowych i następnego ostrego niedotlenienia płodu [36, 37]. Niektórzy autorzy opisywali ponadto związek między występowaniem ICP, a zwiększeniem częstości pojawienia się stanu



przedrzucawkowego i cukrzycy ciążowej, zarówno w ciążach pojedynczych jak i mnogich [38, 39]. Uważa się ponadto, że kwasy żółciowe mogą zwiększać wrażliwość mięśnia macicy na działanie oksytocyny, co tłumaczyłoby związek ICP ze wzrostem ryzyka porodu przedwczesnego [40]. Badania przeprowadzone u kobiet z cukrzycą ciężarnych wykazały natomiast, że cholestaza może powodować zaburzenia lipidowe i nietolerancję glukozy.

W ciążach bliźniaczych istnieje większe ryzyko wystąpienia cholestazy w porównaniu do ciąż pojedynczych, co niektórzy z autorów tłumaczą wyższym stężeniem hormonów płciowych u tych pierwszych [39]. W literaturze niewiele jest jednak prac opisujących wpływ ICP na wyniki położnicze w ciążach bliźniaczych. Xiaohula i wsp. w retrospektywnym badaniu kohortowym wykazali, że cholestaza w ciążach bliźniaczych pojawia się zwykle wcześniej w porównaniu do ciąż pojedynczych (33,4 tydzień ciąży vs. 36,7). Zaobserwowali ponadto, że ICP w ciążach bliźniaczych wiązała się z wewnątrzmacicznym obumarciem płodów we wcześniejszym okresie ciąży niż w ciążach jedнопłodowych (33-35 tydzień ciąży vs. 36-38).

Postępowanie w przypadkach wystąpienia cholestazy np. podawanie kwasów ursodeoksycholowych (w celu poprawy czynności komórek wątrobowych), czy ściśle monitorowanie wewnątrzmacicznego stanu płodów za pomocą kardiografii jest wciąż dyskusyjne. Standardowe monitorowanie kardiograficzne ciąż powikłanych ICP wydaje się nie mieć wartości w precyzyjnej ocenie stanu płodów. W licznych badaniach nie wykazano żadnych nieprawidłowości w zapisach kardiograficznych wykonywanych na 0-4 dni przed wewnątrzmacicznym obumarciem płodu, zarówno w ciążach pojedynczych jak i mnogich [39]. Z uwagi na zwiększone ryzyko nagłego wewnątrzmacicznego obumarcia płodu w ciąży powikłanej ICP wydaje się być zasadna wcześniejsza indukcja porodu. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2017 r. termin elektywnego zakończenia ciąży powinien być uzależniony od stężenia kwasów żółciowych. W przypadku stwierdzenia stężenia kwasów żółciowych w przedziale 10-39  $\mu\text{mol/l}$  zaleca się ukończenie ciąży po 38 tygodniu ciąży, przy stężeniu 40-99  $\mu\text{mol/l}$  - po 36 tygodniu ciąży, a w przypadku stężeń większych niż 100  $\mu\text{mol/l}$  - po 34 tygodniu ciąży. Zalecenia te dotyczą wszystkich ciąż, choć w ciążach mnogich mogą nie być one optymalne.

### 1.3.7 Wady wrodzone

Prawdopodobieństwo występowania wrodzonej wady płodu w ciąży bliźniaczej jest większe niż w przypadku ciąży pojedynczej. Częstość rozpoznawania wad u płodów w ciążach dwuzygowych prawdopodobnie nie różni się od częstości stwierdzanej w ciążach pojedynczych. W ciążach monozygotycznych jest ona natomiast 2-3-krotnie większa. W ok. 1/25 ciąż dwukosmówkowych, 1/15 jednokosmówkowych-dwuowodniowych i 1/6 jednoowodniowych stwierdza się poważną wadę wrodzoną, która występuje tylko u jednego bliźniaka [20].

Do wrodzonych wad rozwojowych występujących istotnie częściej u bliźniąt niż płodów z ciąż pojedynczych należą: stopa końsko-szpotawa, wrodzone zwichnięcie stawu biodrowego, wady destrukcyjne, wady serca, wady przepony, przepuklina mózgowa czy nerki torbielowate. Jest zrozumiałe, że jednoczesne występowanie wady u obu bliźniąt monozygotycznych jest częstsze, niż w przypadku bliźniąt dwuzygowych. Większość znanych aberracji chromosomowych występujących w ciążach jedнопłodowych dotyczy także ciąż bliźniaczych. W ciążach dwuzygowych zwykle obserwuje się różne wady genetyczne występujące jednocześnie u obu bliźniąt. U bliźniąt jednozygotycznych rozbieżne występowanie wady stwierdza się najczęściej w przypadku zespołu Turnera, zbieżne zaś w przypadku zespołu Downa i Klinefeltera. Zespół Pradera-Willego jest jak dotąd jedyną wadą złożoną, której wszystkie opisane przypadki wystąpiły u obu bliźniąt jednocześnie, choć opisywano różne nasilenie objawów [23]. U płodów z ciąż bliźniaczych jednokosmówkowych mogą ponadto wystąpić wady swoiste pojawiające się wyłącznie w tego typu ciążach wskutek zaburzeń w procesie ich powstawania takie jak: bliźnięta niecałkowicie rozdzielone, zespół lustrzanego odbicia czy płody pasożytnicze.

Diagnostyka wad wrodzonych w ciążach wielopłodowych jest znacznie trudniejsza niż w przypadku ciąż pojedynczych. W ciąży bliźniaczej badanie w kierunku trisomii można wykonać w I trymestrze wykorzystując w tym celu test zintegrowany, który obejmuje ocenę przezierności karku (NT), wielkości kości nosowej (NB), wieku matki i stężenia białka PAPP-A oraz  $\beta$ -hCG. W przypadkach ciąż bliźniaczych, w których doszło do obumarcia jednego z zarodków i powstania tzw. zespołu znikającego bliźniaka, gdy wciąż widoczna jest mierzalna tarczka zarodkowa obumarłego zarodka oznaczenie stężeń PAPP-A i  $\beta$ -hCG obarczone jest dużym błędem, stąd niektórzy autorzy zaproponowali, by wówczas brać pod

uwagę jedynie pomiar NT i NB.

Ze względu na większe ryzyko zaburzeń chromosomowych w ciążyach wielopłodowych inwazyjna diagnostyka prenatalna powinna być proponowana każdej kobiecie w ciąży bliźniaczej powyżej 31 roku życia, przy czym należy pamiętać o konieczności pobrania materiału z obu trofoblastów (w przypadku biopsji kosmówki) lub worków owodniowych (w razie amniopunkcji). W ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej preferowaną metodą jest biopsja kosmówki (CVS), gdyż można ją przeprowadzić wcześniej od amniopunkcji. W ciąży dwukosmówkowych częściej stosuje się amniopunkcję, gdyż podczas CVS materiał pobiera się zazwyczaj z jednego trofoblastu i procedura ta nie pozwala na wykrycie wspomnianych wcześniej rozbieżnych anomalii chromosomalnych.

W razie stwierdzenia chorób letalnych lub związanych z dużym ryzykiem obumarcia płodu w ciąży jednokosmówkowej preferuje się postępowanie zachowawcze, natomiast w ciąży dwukosmówkowej możliwa jest interwencja mająca na celu ochronę zdrowego bliźniaka. W celu wybiórczej terminacji jednego z bliźniąt w ciąży dwukosmówkowej stosuje się zabiegi doprowadzające do obumarcia poważnie uszkodzonego zarodka lub płodu, poprzez podanie pod kontrolą USG do serca płodu lub naczyń pępowinowych lidokainy lub chlorku potasu. W ciążyach jednokosmówkowych można rozpatrzyć zamknięcie sznura pępowinowego chorego płodu przy użyciu lasera lub fal elektromagnetycznych o wysokiej częstotliwości. Termin wykonania terminacji wpływa na ryzyko poronienia lub porodu przedwczesnego, które jest znacznie większe w II trymestrze.

### **1.3.8 Zaburzenia wzrastania płodów**

Elementem charakteryzującym wewnątrzmaciczne wzrastanie płodów, występującym wyłącznie w ciążyach wielopłodowych, jest rozbieżne (nieproporcjonalne) względnie symetryczne (proporcjonalne) wzrastanie wewnątrzmaciczne płodów. To pierwsze spowodowane jest gorszym tempem wzrastania jednego z bliźniąt. Małą różnicę w szacunkowych masach płodów można przypisać indywidualnym różnicom w potencjale ich wzrastania. Duża różnica we wzrastaniu bliźniąt wskazuje raczej na brak optymalnego środowiska wewnątrzmacicznego u jednego z nich. Odsetek różnicy szacunkowych mas pomiędzy bliźniętami oblicza się według wzoru:  $(\text{masa większego płodu} - \text{masa mniejszego płodu}) \times 100\% / \text{masa większego płodu}$ . W 1988 r. Lancet i Blickstein zaproponowali

wprowadzenie 3-stopniowej skali w rozbieżnym wzrastaniu płodów w ciąży bliźniaczych, w zależności od różnicy ich szacunkowych mas wyrażonej w procentach. Za pierwszy stopień rozbieżnego typu wzrastania płodów autorzy ci uznali różnicę w szacunkowych masach mniejszą bądź równą 14%. Do stopnia II zaliczyli bliźnięta z różnicą mas w przedziale 15-25%. Do stopnia III kwalifikowali bliźnięta z różnicą w szacowanych masach wynoszącą > 25% [23]. Wiadomo, że im większa jest różnica mas między bliźniętami, tym większe jest ryzyko powikłań takich jak: martwe urodzenie, zgon w okresie noworodkowym, niewydolność oddechowa, czy poród przedwczesny, to jednak przyjęte wartości graniczne nie do końca znajdują potwierdzenie w praktyce.

W 2015 r. specjaliści z American College of Obstetricians and Gynecologists zaproponowali, by za różnicę szacunkowych mas płodów mogącą wiązać się z poważnymi powikłaniami położniczymi u bliźniąt przyjmować wartości wynoszące 15-25%. Część z autorów przyjmuje, że różnica w szacunkowych masach wynosząca 20% lub więcej jest najbardziej wiarygodnym predykatorem niekorzystnego wyniku położniczego, choć prawdopodobnie wartość ta zmienia się wraz z wiekiem ciążowym [20]. Niektórzy klinicyści nie biorą pod uwagę różnicy w szacunkowych masach bliźniąt i uważają za niekorzystny czynnik rokowniczy jedynie masę jednego z płodów poniżej 10 percentyla dla danego tygodnia ciąży.

Ustalenie EFW na podstawie USG w ciąży bliźniaczej jest mniej dokładne niż w ciąży pojedynczej. W monitorowaniu rozwoju płodów w ciąży bliźniaczych obecnie stosuje się takie same siatki centylowe jak w przypadku ciąż pojedynczych [20], jednak w ciąży bliźniaczych częściej obserwuje się spowolnienie tempa wzrastania płodów zwłaszcza w III trymestrze ciąży. Nasuwa się zatem pytanie, czy w celu monitorowania wzrastania bliźniąt nie należałoby zastosować siatek centylowych opracowanych dla ciąż wielopłodowych. Niestety w praktyce takich siatek rozwoju jest mało.

Nazewnictwo, ocena i postępowanie w ciąży bliźniaczej powikłanej wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu / płodów budzą kontrowersje. Przyjmuje się, że jeśli u obu płodów szacowana masa jest mniejsza od 10 percentyla, ale wzrastanie płodów jest zachowane, to należy je określić jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego.

Selektywne ograniczenie wzrastania jednego z bliźniąt rozpoznaje się natomiast wtedy,

gdy szacowana masa jednego z płodów jest mniejsza od 10 centyla, a różnica w zakresie EFW między płodami przekracza 25%. Po ustaleniu rozpoznania należy, jeśli to możliwe, znaleźć przyczynę nieprawidłowości.

W ciążach jednokosmówkowych sFGR jest najczęściej spowodowany niejednakowym dostępem do płyty łożyska i powierzchnią wymiany między matką a bliźniętami. Odrębnym problemem jest obecność różnego rodzaju anastomoz naczyń w łożysku. W ciążach jednokosmówkowych do 16 tygodnia rzadko obserwuje się znaczne różnice w CRL, gdyż powszechna obecność połączeń naczyń w pojedynczej płycie łożyska nie stanowi jeszcze przyczyny zaburzeń hemodynamicznych. W ciążach dwukosmówkowych najczęstszą przyczynę nierównomiernego wzrastania płodów stanowi natomiast nieprawidłowa implantacja jednego z łożysk. Wzrastanie bliźniąt w tych przypadkach ulega ograniczeniu zwykle po 25 tygodniu ciąży. Do innych przyczyn sFGR należą infekcje (cytomegalia, różyczka czy toksoplazmoza) oraz aberracje chromosomowe.

Rozbieżność wzrastania płodów bliźniaczych w istotnym stopniu wiąże się z ryzykiem zgonu płodu lub noworodka. Największą wartość predykcyjną w przewidywaniu nieprawidłowego wzrastania bliźniąt ma ultrasonograficzna ocena rozwoju płodów wykonana pomiędzy 20 a 24 tygodniem ciąży [23].

Klasyfikacja sFGR w ciążach jednokosmówkowych opiera się na dopplerowskiej ocenie prędkości przepływu krwi w fazie końcowo-rozkurczowej w tętnicy pępowinowej (UA – Umbilical Artery). W typie I w widmie dopplerowskim stwierdza się obecność przepływu końcowo-rozkurczowego. W typie II przepływ końcowo-rozkurczowy nie występuje (AEDV – Absent End-Diastolic Velocity) lub jest odwrócony (REDV – Reversed End-Diastolic Velocity). Typ III charakteryzuje się cyklicznym/okresowym objawem AREDV (Absent or Reversed End-Diastolic Velocity). W typie I rokowanie jest dobre (liczba przeżywających płodów przekracza 90%). Typ II wiąże się z dużym ryzykiem wewnątrzmacicznego obumarcia mniejszego z bliźniąt i ryzykiem powikłań neurologicznych u płodu, który przeżyje. Typ III koreluje z 10-20% ryzykiem nagłej śmierci mniejszego płodu, której nie da się przewidzieć. W przypadku stwierdzenia sFGR w ciąży dwukosmówkowej oceny przepływów naczyń w tętnicy pępowinowej oraz tętnicy środkowej mózgu (w UA i MCA – Middle Cerebral Artery) należy dokonywać co ok. 2 tygodnie, a w ciąży jednokosmówkowej co najmniej raz w tygodniu. Jeśli przepływ w UA jest nieprawidłowy

ocenia się przepływ w przewodzie żylnym - DV (Ductus Venosus). W przypadku stwierdzenia na podstawie powyższych badań realnego ryzyka obumarcia jednego z płodów, w ciąży jednokosmówkowej, przed 26 tygodniem ciąży należy rozważyć możliwość jego wybiórczej terminacji w celu ochrony drugiego bliźniaka przed poważnym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego.

### **1.3.9 Powikłania występujące tylko w ciążach jednokosmówkowych**

Do głównych powikłań występujących jedynie w ciążach bliźniaczych jednokosmówkowych należą: zespół przetoczenia krwi między bliźniętami, sekwencja anemia-policytemia u bliźniąt i zespół odwróconej perfuzji tętniczej. W prawie wszystkich ciążach jednokosmówkowych w łożysku obecne są anastomozy naczyniowe łączące krążenia obu bliźniąt. O ryzyku powikłań decyduje rodzaj połączeń i ich struktura [20]. Przyczyną powstania TTTS jest obecność w łożysku połączeń żylna-tętnicznych prowadzących do jednokierunkowego przepływu krwi od bliźniaka mniejszego (dawcy) do bliźniaka większego (biorcy). Zaburzenia hemodynamiczne w przebiegu TTTS wynikają nie tylko z różnicy objętości krwi u płodów, ale także ze zwiększonej sekrecji przedsionkowego peptydu natriuretycznego i zmniejszonej hormonu natriuretycznego u płodu biorcy oraz 20-krotnego wzrostu syntezy akwaporyn u płodu dawcy [14].

Ustalenie rozpoznania TTTS wymaga stwierdzenia znacznej różnicy w objętości płynu owodniowego w workach owodniowych bliźniąt jednokosmówkowych. U płodu dawcy MVP (Maximal Vertical Pocket) jest mniejszy niż 2 cm, u biorcy większy niż 8 cm. Często uwidacznia się różnicę w wielkości płodów, ale nie jest ona najistotniejszym czynnikiem w rozpoznaniu TTTS. Inne czynniki, które bierze się pod uwagę, to występowanie pustego pęcherza moczowego i żołądka u płodu dawcy oraz mocno wypełnionego pęcherza i żołądka u biorcy, nieprawidłowych przepływów krwi u bliźniąt, obrzęku uogólnionego u płodu oraz obumarcia wewnątrzmacicznego jednego z bliźniąt. TTTS występuje u 10-15% bliźniąt jednokosmówkowych i nieleczone prowadzi w 90% przypadków do wewnątrzmacicznego obumarcia jednego z płodów (zwykle dawcy) oraz w 50% przypadków do poważnych uszkodzeń neurologicznych u płodu, który przeżył. Obecnie stopień zaawansowania TTTS określa się na podstawie pięciostopniowej klasyfikacji Quintero, choć system ten budzi pewne kontrowersje. Zauważono, że nawet w małym stopniu zaawansowania (stopień I) może dojść

do poważnych powikłań u bliźniąt, łącznie z obumarciem wewnątrzmacicznym, szczególnie płodów biorców. Klasyfikacja ta nie odzwierciedla ponadto stopniowego pogarszania się stanu płodów. Np. stopień I może przejść od razu do stopnia V bez stadiów pośrednich. Monitorowanie ciąży jednokosmówkowej w kierunku rozwoju TTTS rozpoczyna się od badania USG w 16 tygodniu ciąży, które należy powtarzać co ok. 2 tygodnie. W przypadku stwierdzenia I stopnia zaawansowania TTTS zazwyczaj proponuje się postępowanie zachowawcze z ultrasonograficznym monitorowaniem ciąży co tydzień, a w stopniu II i kolejnych laserową fotokoagulację połączeń naczyniowych w łożysku. Nie ma zgodności co do wyboru najlepszego terminu rozwiązania ciąż powikłanych zespołem TTTS, zazwyczaj proponuje się, aby ciążę te ukończyć w 34 tygodniu, po uprzednim podaniu sterydów.

Zespół TRAP jest bardzo rzadko spotykaną odmianą TTTS występującą w ok. 1% ciąż jednokosmówkowych [14]. Charakteryzuje się występowaniem bezsercowej masy tkankowej (określanej jako płód beczaszkowy, bezsercowy, acardiac monster) odżywianej przez prawidłowo zbudowany płód (pompujący). Przyczyną tego zjawiska jest obecność nieprawidłowych połączeń żylnych lub tętniczo-tętnicznych we wspólnym miejscu przyczepu pępowin. Nieleczony zespół TRAP prowadzi do rozwoju niewydolności serca u płodu pompującego i 30-50% ryzyka zgonu przed 18 tygodniem ciąży [14, 20]. Leczeniem z wyboru jest laserowe zamknięcie lub podwiązanie sznura pępowinowego płodu bezsercowego.

Częstość występowania zespołu TAPS w ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej wynosi ok. 5%. Uważa się, że TAPS rozwija się w konsekwencji obecności we wspólnym łożysku połączeń tętniczo-żylnych drobnych naczyń krwionośnych (o średnicy mniejszej niż 1 mm), które prowadzą do powolnego przetoczenia krwi od płodu dawcy do płodu biorcy. Jego skutkiem jest znaczna różnica w stężeniu hemoglobiny (przekraczająca 8 g/dl) pomiędzy płodami. Przedporodowe rozpoznanie zespołu TAPS opiera się na stwierdzeniu w przepływie krwi w tętnicy środkowej mózgu u płodu dawcy maksymalnej prędkości skurczowej (PSV) przekraczającej 1,5-krotnie wartość mediany w danym tygodniu ciąży i PSV mniejszej od 1. wielokrotności mediany u biorcy, co świadczy o niedokrwistości u tego pierwszego. U płodu biorcy w badaniu USG stwierdza się ponadto obraz wątroby przypominający „gwieździste niebo”, co wynika ze zwiększonej echogeniczności jej miąższu. Postępowanie w zespole TAPS zależy od wieku ciążowego w chwili rozpoznania. Może ono obejmować postępowanie

zachowawcze, wcześniejsze zakończenie ciąży lub wewnątrzmaciczne przetoczenie krwi u płodu z niedokrwistością [20]. Próby laserowej fotokoagulacji tak drobnych połączeń naczyniowych, jakie występują w TAPS są najczęściej nieskuteczne.

## **1.4 Wczesna ocena stanu noworodków**

### **1.4.1 Skala Apgar**

Umieralność okołoporodowa bliźniąt jest wciąż bardzo duża, bo 4-11 razy większa niż w przypadku ciąż pojedynczych. Podstawowymi przyczynami dużego odsetka zgonów i zachorowalności noworodków z ciąż mnogich są głównie IUGR i wcześniactwo. Odsetek umieralności okołoporodowej bliźniąt z ciąż dwukosmówkowych wynosi 4,8%, jednokosmówkowych-dwuowodniowych 9,6%, a jednokosmówkowych-jednoowodniowych 29%. Z powyższych danych wynika, że ciąż te są ciążami wysokiego ryzyka położniczego [23].

Do wstępnej oceny stanu noworodka nadal stosowana jest opracowana w 1952 r., a następnie opublikowana na łamach „Current Researches in Anesthesia & Analgesia”, skala Apgar. Zaproponowany przez Virginię Apgar system ilościowej oceny stanu noworodka polega na prostej obserwacji pięciu cech, takich jak: czynność serca, wysięk oddechowy, napięcie mięśniowe, reakcje na bodźce i kolor skóry. Każda z nich podlega następnie ocenie w skali 0-2 punktów, a ostateczny wynik jest sumą punktów pięciu składowych. Jeśli sumaryczna liczba punktów przyznana noworodkowi jest większa od 7, to wskazuje na dobry stan dziecka i wiąże się z małym ryzykiem zgonu w okresie noworodkowym, liczba mniejsza od 4 wskazuje na stan ciężki i wiąże się z dużym ryzykiem zgonu i zwiększoną zachorowalnością u noworodka [41]. Punktacja między 4 a 7 określana jest jako stan średni. Celem autorki było stworzenie skali umożliwiającej ocenę prawidłowości prowadzenia porodu, walki z bólem na sali porodowej i efektów resuscytacji [41]. Po wprowadzeniu skali do powszechnego użycia pojawiły się liczne doniesienia opisujące korelacje między małą liczbą punktów a częstością zgonów noworodków, częstością powikłań neurologicznych u dzieci, a także wartościami pH krwi pępowinowej po porodzie. W związku z coraz częstszym utożsamianiem małej punktacji w skali Apgar z niedotlenieniem okołoporodowym, w 1986 r. American Academy of Pediatrics opublikowało rekomendacje pod nazwą „Use and



Abuse of the Apgar Score”. W omawianym opracowaniu podkreślono fakt, że na małą liczbę punktów może mieć wpływ nie tylko niedotlenienie płodu wynikające np. z nieprawidłowego prowadzenia porodu, ale też inne czynniki jak np.: wcześniactwo, wady wrodzone czy stosowane okołoporodowo leki, w tym środki znieczulające [42]. Subiektywność oceny, a także wpływ szeregu czynników na ilość przyznanych punktów w skali Apgar sprawia, że nie może ona stanowić jedynej podstawy rozpoznawania niedotlenienia okołoporodowego [43]. Wszystkie dzieci oceniane są w skali Apgar w 1 i 5 minucie życia. Te zaś, które otrzymały mniej niż 7 punktów oceniane są ponownie co 5 minut, aż do 20 minuty życia. Ocena noworodka w skali Apgar w pierwszej minucie może służyć wyodrębnieniu grupy wymagającej wzmożonego nadzoru, jednakże mała liczba punktów w tym okresie zazwyczaj pozostaje bez związku z dalszym rozwojem dziecka. Ocena w piątej minucie, a w szczególności jej porównanie z poprzednią jest natomiast dobrym wskaźnikiem efektywności resuscytacji [42, 43]. Najwięcej kontrowersji budzi związek między małą liczbą punktów w skali Apgar w 5 minucie a ryzykiem późniejszych powikłań neurologicznych u dzieci. Z opublikowanego w 2014 r. raportu „Task Force on Neonatal Encephalopathy” wynika, że mała liczba punktów w skali Apgar w 5 i kolejnych minutach może być pierwszym wskaźnikiem wystąpienia encefalopatii [44]. W wydanej w 2015 r. i podtrzymanej w 2017 r. opinii „Committee opinion: The Apgar score“ American College of Obstetricians and Gynecologists i American Academy of Pediatrics podkreśliły, że choć mała liczba punktów w 5 minucie wiąże się z relatywnie zwiększonym ryzykiem rozwoju mózgowego porażenia dziecięcego, to duże badania populacyjne wykazały, że u większości noworodków z małą liczbą punktów w 5 minucie nie dochodzi do powstania porażenia mózgowego [43]. Stąd też wg tych instytucji mała liczba punktów w skali Apgar w 5 minucie nie pozwala na dokładne określenie dalszego rozwoju neurologicznego u dzieci [43].

#### **1.4.2 Ocena gazometrii krwi pępowinowej po porodzie**

Przydatnym narzędziem w ocenie stanu poporodowego noworodków jest badanie gazometrii krwi pępowinowej. Uważa się, że badanie to daje obraz równowagi kwasowo-zasadowej u dziecka, kiedy krążenie płodowo-łożyskowe zostanie zatrzymane przez zaciśnięcie pępowiny. Należy przy tym pamiętać, że jeśli krew w pępowinie pozostaje w kontakcie z łożyskiem przez ponad 60 sekund, to z uwagi na trwający metabolizm łożyska

dochodzi do obniżenia pH krwi pępowinowej o ponad 0,2 jednostki. Wiadomo ponadto, że ucisk pępowiny przed porodem powoduje istotne różnice między wartościami pH w żyły i tętnicy pępowinowej. Rozbieżności tej nie obserwuje się w sytuacjach upośledzonej perfuzji łożyskowej np. w przypadkach przedwcześnie oddzielonego łożyska. Jednoczesne pobranie krwi z żyły i tętnicy pępowinowej może być zatem pomocne w rozróżnieniu powyższych sytuacji. W praktyce jednak w trakcie porodu pobierana jest jedna próbka krwi pochodząca z żyły pępowinowej, z uwagi na większą średnicę tego naczynia w porównaniu do tętnicy pępowinowej. Nawet jeśli zostały pobrane dwie próbki, to nie można mieć pewności, że jedna pochodzi z tętnicy a druga z żyły [45]. Przeprowadzono wiele badań w celu określenia norm parametrów biochemicznych krwi pępowinowej płodów po porodzie. Tabela I przedstawia średnie wartości gazometrii krwi w tętnicy i żyły pępowinowej [45].

Tabela I Średnie wartości gazometrii krwi pępowinowej noworodków

Autor	Tętnica pępowinowa				Żyła pępowinowa				Liczba badań	Badana populacja
	pH	BE (mmol/l)	pCO <sub>2</sub> (kPa)	pO <sub>2</sub> (kPa)	pH	BE (mmol/l)	pCO <sub>2</sub> (kPa)	pO <sub>2</sub> (kPa)		
Victory <i>et al</i> 2004 [46]	7,24 (0,07)	-5,6(3,0)			7,33 (0,06)	-4,5(2,4)			20 45 6	Ciąże w terminie, pojedyncze bez wad wrodzonych
Helwig <i>et al</i> 1996 [47]	7,26 (0,07)	-4,0 (3,0)	7,05 (1,33)	2,26 (0,8)	7,34 (0,06)	-3,0(3,0)	5,45 (0,93)	3,86 (0,93)	15 07 3	Wszystkie ciążę, wszystkie rodzaje porodów Apgar > 7
Thorp <i>et al.</i> 1989 [48]	7,24 (0,07)	-3,6(2,7)	7,49 (1,14)	2,38 (0,92)	7,32 (0,06)	-2,9(2,4)	5,83 (0,89)	3,82 (0,97)	1694t 1820ż	W terminie, pierwiastki, wszystkie rodzaje porodów
Riley, Johnson 1993 [49]	7,27 (0,07)	-2,7(2,8)	6,69 (1,48)	2,45 (1,09)	7,34 (0,06)	-2,4(2,0)	5,41 (1,05)	3,79 (1,02)	3522	W terminie, ciążę pojedyncze, poród drogą pochwową
Dickinson <i>et al.</i> 1992 [50]	7,26 (0,07)	-3,2(2,7)	7,05 (1,33)	2,53 (1,05)	7,33 (0,06)	-2,6(2,5)	5,77 (1,1)	3,88 (1,29)	1393t 1526ż	Poród przedwcześnie (24–36 tydzień), prawidłowe KTG

Dane są przedstawione w postaci średnich, w nawiasach podano odchylnia standardowe. W części badań podano osobno ilość badanych próbek krwi żyłnej (ż) i tętnicznej (t), BE (Base excess) - nadmiar zasad, KTG - kardiokografia. Według [45].

W 2004 r. Rahi Victory i wsp. z St. Joseph's Health Care, z Uniwersytetu w Zachodnim Ontario w Kanadzie donieśli, że w badanej przez nich populacji noworodków urodzonych po 36 tygodniu ciąży średnie wartości pH krwi pępowinowej wynosiły odpowiednio 7,33 (SD = 0,06) w krwi żyłnej i 7,24 (SD = 0,07) w krwi tętnicznej. Przeprowadzona przez nich analiza

nie wykazała zależności między pH mniejszym od pojedynczego odchylenia standardowego od średniej u noworodków, a wzrostem częstości występowania małej liczby punktów w skali Apgar (tj. poniżej 7) w 5 minucie po porodzie, konieczności hospitalizacji w oddziale intensywnej opieki noworodków, czy też konieczności zastosowania wspomaganiej wentylacji. Korelacje te były istotne w przypadku wartości pH poniżej podwójnego odchylenia standardowego od średniej tj. odpowiednio 7,21 dla krwi żyłnej i 7,1 dla krwi tętniczej [46]. Podobne wyniki w 2012 r. przedstawili Yeh i wsp. z Oxford University Hospital w Anglii. Autorzy ci analizowali częstość powikłań takich jak: liczba punktów w skali Apgar poniżej 7 w 5 minucie po porodzie, konieczność hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii noworodków czy drgawki u noworodków, w zależności od wartości pH w 51519 próbkach krwi pobranych z tętnic pępowinowych. Zaobserwowali istotny wzrost częstości wszystkich powikłań w przypadku wartości pH poniżej 7,0 [51]. Wykazali także, że w przypadku ciężkiej kwasicy (tj. pH krwi z tętnicy pępowinowej poniżej 7,0 i niedoboru zasad powyżej 12 mmol/l) znacząco wzrastało ryzyko trwałych powikłań neurologicznych u noworodków [52].

### **1.4.3 Mała masa urodzeniowa noworodków**

Do powikłań położniczych zaliczyć należy także małą, bardzo małą i skrajnie małą masę urodzeniową noworodków. Mała masa urodzeniowa jest definiowana jako urodzeniowa masa ciała poniżej 2500 g niezależnie od wieku ciążowego. Do szczególnych przypadków LBW należą: bardzo mała masa urodzeniowa definiowana jako urodzeniowa masa ciała poniżej 1500 g i skrajnie mała masa urodzeniowa definiowana jako masa urodzeniowa poniżej 1000 g [53]. Najczęstszą przyczyną małej masy urodzeniowej noworodków są IUGR i wcześniactwo. Do innych czynników ryzyka zalicza się: rasę czarną, młody wiek matek (zwłaszcza poniżej 15 r.ż.), ciążę wielopłodową, niski status socjoekonomiczny (z czym często wiąże się niedożywienie, zła opieka prenatalna, palenie papierosów, spożywanie alkoholu czy przyjmowanie narkotyków). U noworodków z małą masą urodzeniową obserwowano częstsze występowanie takich powikłań jak: hipotermia, hipoglikemia (spowodowane zmniejszoną ilością brunatnej tkanki tłuszczowej, a także mniejszym zapasem glikogenu w wątrobie), zaburzenia elektrolitowe (spowodowane zwiększonym parowaniem przez cienką skórę a także zwiększonym stosunkiem powierzchni do masy ciała),

nieprawidłowy stan odżywienia (związany ze zwiększonym zapotrzebowaniem energetycznym, problemami z karmieniem, czy martwiczym zapaleniem jelit), niedokrwistość, hiperbilirubinemia (często wskutek konieczności karmienia pozajelitowego), zaburzenia oddychania, infekcje, powikłania neurologiczne (takie jak krwawienia dokomorowe, czy leukomalacja okołokomorowa), zaburzenia słuchu (w tym także poinfekcyjne i jatrogenne - wynikające z konieczności stosowania leków ototoksycznych). Częstsze występowanie różnego rodzaju powikłań sprawia, że dzieci te wymagają wzmożonej opieki ze strony personelu medycznego, obejmującej niejednokrotnie intubację, wspomaganą wentylację, transfuzje krwi, antybiotykoterapię, żywienie pozajelitowe, czy podaż amin katecholowych w celu utrzymania prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi.

Rokowanie co do przeżycia i ryzyko odległych następstw neurologicznych takich jak: ślepotą, głuchota, mózgowie porażenie dziecięce, czy problemy w uczeniu się, w dużym stopniu zależą od urodzeniowej masy ciała i wieku ciążowego noworodka. W 5-letniej obserwacji u dzieci z LBW stwierdzono ponadto częstsze występowanie spowolnionego tempa wzrostu ciała, nieprawidłowy rozwój psychoruchowy i większą umieralność [53].

## 2 Założenia i cele pracy

Wobec wzrostu liczby niepłodnych par zarówno w Polsce, jak i na całym świecie, techniki wspomaganego rozrodu stosowane są coraz częściej i liczba bliźniąt powstałych w ten sposób będzie miała prawdopodobnie tendencję rosnącą. Należy jednak dodać, że w wielu krajach w celu ograniczenia liczby ciąż wielopłodowych wprowadzono zasadę transferu jedynie jednego zarodka podczas procedur IVF-ET. Uważa się bowiem, że sama ciąża wielopłodowa jest już powikłaniem ciąży. Część z oponentów techniki zapłodnienia pozaustrojowego i transferu zarodków za jeden z argumentów przeciw stosowaniu tej metody podaje zwiększenie częstości występowania powikłań u matek i u płodów. Istotne jest zatem określenie jakie powikłania mogą wystąpić po zastosowaniu technik zapłodnienia pozaustrojowego oraz czy przebieg ciąż bliźniaczych powstałych za pomocą tej metody różni się od przebiegu ciąż bliźniaczych powstałych naturalnie.

Celem niniejszej pracy było znalezienie odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy w ciążach bliźniaczych powstałych w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego i transferu zarodków w porównaniu do ciąż powstałych w sposób naturalny częściej występują powikłania u ciężarnych i jakie to powikłania?
2. Czy w ciążach powstałych w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego i transferu zarodków częściej pojawiają się powikłania płodowe w porównaniu do ciąż powstałych w sposób naturalny i jakie to powikłania?
3. Jaki jest stan urodzeniowy bliźniąt z ciąż po IVF-ET w porównaniu do bliźniąt powstałych w sposób naturalny?
4. Jaki jest czas zakończenia ciąż bliźniaczych po IVF-ET w porównaniu do ciąż powstałych w sposób naturalny?

### 3 Materiał i metody

Dane wykorzystane w pracy uzyskano z ksiąg porodowych, protokołów operacyjnych, kart informacyjnych i historii położniczych prowadzonych w sposób elektroniczny w systemie KS-MEDIS (KAMSOFT).

Materiał stanowiło 259 kobiet w ciążach bliźniaczych, które były hospitalizowane i urodziły w II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa we Wrocławiu w okresie od 20.06.2014 do 17.02.2018. Do badania włączono jedynie kobiety w ciążach bliźniaczych, u których ciąża zakończyła się porodem po 24 tygodniu. W celu uniknięcia wpływu sposobu porodu na stan poporodowy bliźniąt w badaniu uwzględniono jedynie te ciążę, które zakończyły się drogą ciecica cesarskiego. Urodziło się łącznie 518 żywych noworodków pochodzących z ciąż bliźniaczych spełniających powyższe kryteria.

Badane kobiety podzielono na dwie grupy. Pierwszą stanowiło 57 ciężarnych, u których ciąża bliźniacza powstała za pomocą procedur IVF-ET, a drugą 202 ciężarne, które zaszły w ciążę w sposób naturalny. Ze względu na typ kosmówkowości grupę pierwszą podzielono dodatkowo na 55 ciężarnych w ciążach dwukosmówkowych-dwuowodniowych i 2 w ciążach jednokosmówkowych-dwuowodniowych, a grupę drugą na 149 ciężarnych w ciążach bliźniaczych dwukosmówkowych-dwuowodniowych oraz 53 w ciążach jednokosmówkowych-dwuowodniowych. Rodzaj kosmówkowości analizowanych ciąż ustalano na podstawie badania USG w I trymestrze oraz badań histopatologicznych popłodów po rozwiązaniu ciąży.

Dokonano analizy częstości występowania powikłań takich jak:

- cukrzyca ciążowa,
- nadciśnienie ciążowe i stan przedrzucawkowy,
- cholestaza ciężarnych,
- niedokrwistość,
- małopłytkowość,
- poród skrajnie przedwczesny (definiowany jako zakończenie ciąży przed 29 tygodniem ciąży),

- poród skrajnie lub bardzo przedwczesny (definiowany jako zakończenie ciąży przed 33 tygodniem ciąży),
- przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego i odpływanie płynu owodniowego,
- rozbieżny wzrost płodów, jeśli różnica masy ciała między bliźniętami wynosiła co najmniej 15%, 20% i 25%,
- selektywne wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania jednego z bliźnięt,
- mała w stosunku do wieku ciążowego masa ciała u jednego i obu płodów,
- wady wrodzone,
- zespół przetoczenia krwi pomiędzy płodami,
- liczba punktów w skali Apgar mniejsza niż 7 w 1 lub w 5 minucie po porodzie kwalifikująca noworodki do grupy dzieci urodzonych w stanie średnim lub złym,
- wartość pH krwi pępowinowej mniejsza niż 7,2 co przyjęto za wystąpienie kwasicy u noworodków,
- mała masa urodzeniowa i bardzo mała masa urodzeniowa u jednego lub obu bliźnięt,
- zgon przynajmniej jednego noworodka przed zakończeniem okresu hospitalizacji.

W analizie wyników uwzględniono wiek matek i liczbę przeżytych porodów, dzieląc ciężarne na pierwiastki (kobiety, które uprzednio nie rodziły) oraz wieloródki (ciężarne, które uprzednio rodziły przynajmniej jeden raz).

Analizy częstości występowania SGA, LBW, VLBW, małej (tj.  $< 7,2$ ) wartości pH krwi pępowinowej i małej (tj.  $< 7$ ) liczby punktów w skali Apgar w 1 i 5 minucie po urodzeniu dokonano w odniesieniu do liczby ciąż oraz liczby noworodków.

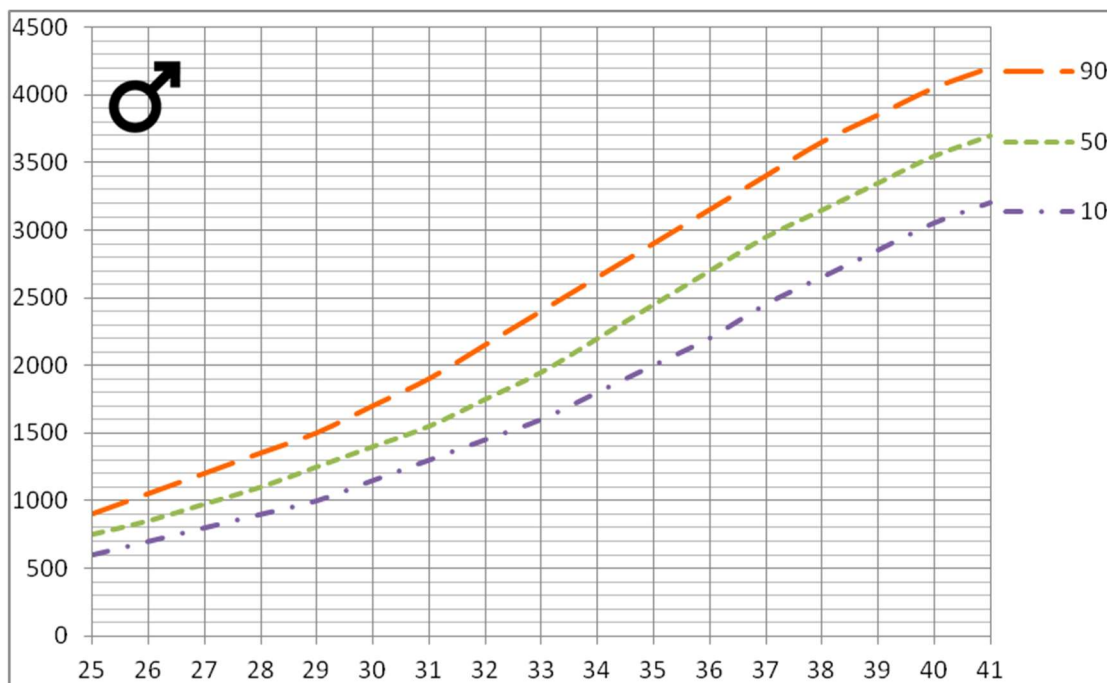
Wiek ciążowy był ustalany na podstawie daty transferu zarodków do jamy macicy, daty ostatniej miesiączki (reguły Naegelego) lub na podstawie USG z pierwszego trymestru ciąży.

Cukrzyca ciążowa była rozpoznawana zgodnie aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

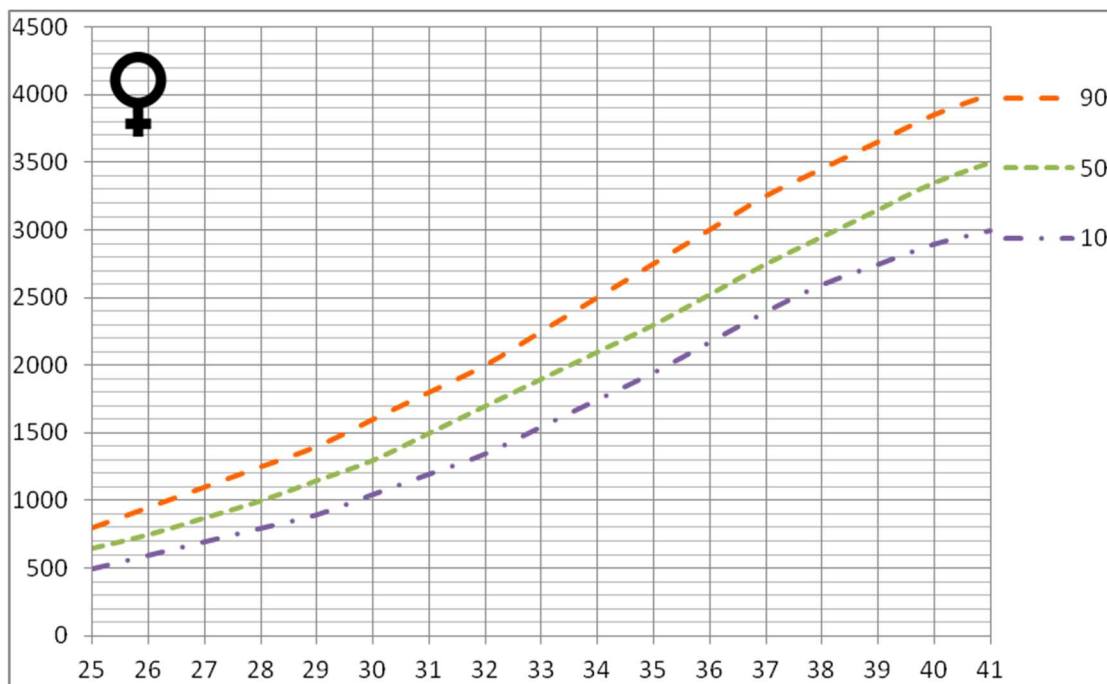
W ocenie SGA i sFGR wykorzystano siatki centylowe mas urodzeniowych opracowane dla populacji dolnośląskiej w II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu dla płodów pojedynczych, na podstawie około 10 tysięcy porodów, uwzględniając przy tym płeć dzieci. Zastosowane siatki centylowe dotyczące masy urodzeniowej dzieci przedstawiono na wykresach 1 i 2.



Wykres 1 Siatka centylowa masy urodzeniowej dla dzieci płci męskiej opracowana w II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu



Wykres 2 Siatka centylowa masy urodzeniowej dla dzieci płci żeńskiej opracowana w II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu



Uzyskane w pracy wyniki przedstawiono w postaci tabel i wykresów.

Do statystycznego opracowania wyników badań wykorzystano program R statistical software wersja 3.5.1. dostępny na stronie: <http://www.r-project.org>.

Do porównania zmiennych jakościowych w badanych grupach wykorzystano test Fischera i test  $\chi^2$ . Do porównania zmiennych ilościowych o rozkładzie innym niż normalny wykorzystano test sum rang Wilcoxon. Do określania podobieństwa rozkładu zmiennej do rozkładu normalnego użyto testu Shapiro-Wilka. Dla ustalenia wpływu sposobu zapłodnienia na częstość występowania poszczególnych powikłań i stanu poporodowego bliźniąt zastosowano model wielozmiennej regresji logistycznej z 95% przedziałem ufności, po skorygowaniu czynników, które potencjalnie mogły wpłynąć na wyniki obliczeń (tj. czynników zakłócających) takich jak wiek matek i liczba przebytych porodów.

We wszystkich wykorzystanych w pracy testach różnicę pomiędzy populacjami uznano za istotną statystycznie przy wartości  $p < 0,05$ .

Przy każdym porodzie bliźniąt obecnych było dwóch neonatologów, z czego przynajmniej jeden doświadczony. Noworodki oceniane były przez doświadczonego neonatologa w pierwszej i piątej minucie po porodzie, a wyniki odnotowywane w historii położniczej i neonatologicznej.

Próbki krwi w celu oceny gazometrii po porodzie pobierane były z żyły pępowinowej niezwłocznie po zaciśnięciu pępowin płodów i oceniane za pomocą aparatu do oznaczania gazometrii Radiometer ABL 90 Series. Wyniki zostały dołączone do historii położniczych.

Masa ciała urodzonych noworodków określana była wkrótce po porodzie i zapisywana w historiach położniczych i neonatologicznych.

Badania przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

## 4 Wyniki i ich omówienie

### 4.1 Etap I. Porównanie częstości powikłań matczynych i płodowych w ciążach bliźniaczych powstałych w wyniku zapłodnienia naturalnego i pozaustrojowego bez uwzględnienia typu kosmówkowości

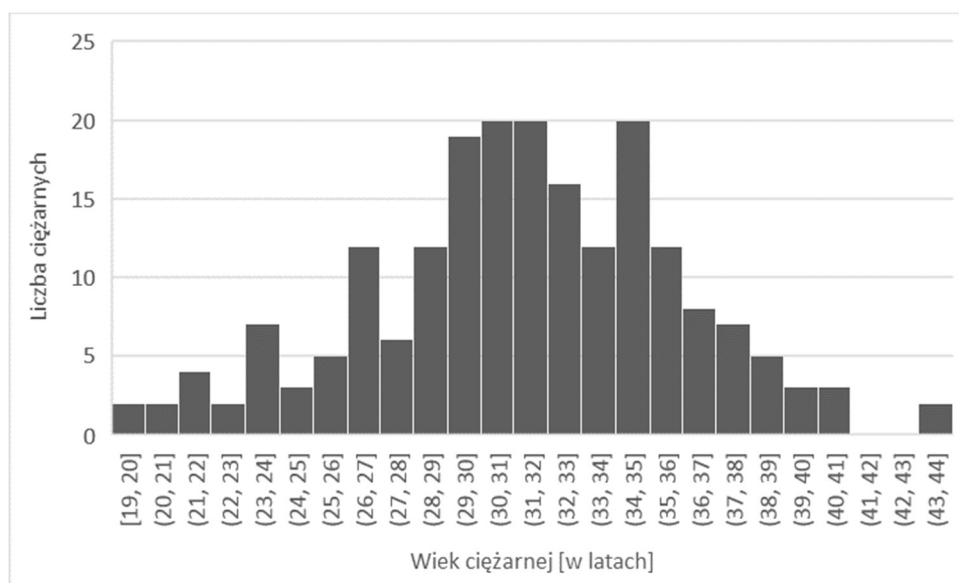
Do pierwszego etapu badania włączono 259 ciąż bliźniaczych podzielonych na dwie grupy: 202 powstałe w wyniku zapłodnienia naturalnego i 57 powstałych w wyniku IVF-ET.

Tak wyselekcjonowane grupy poddano analizie statystycznej.

#### 4.1.1 Wiek ciężarnych z badanych grup

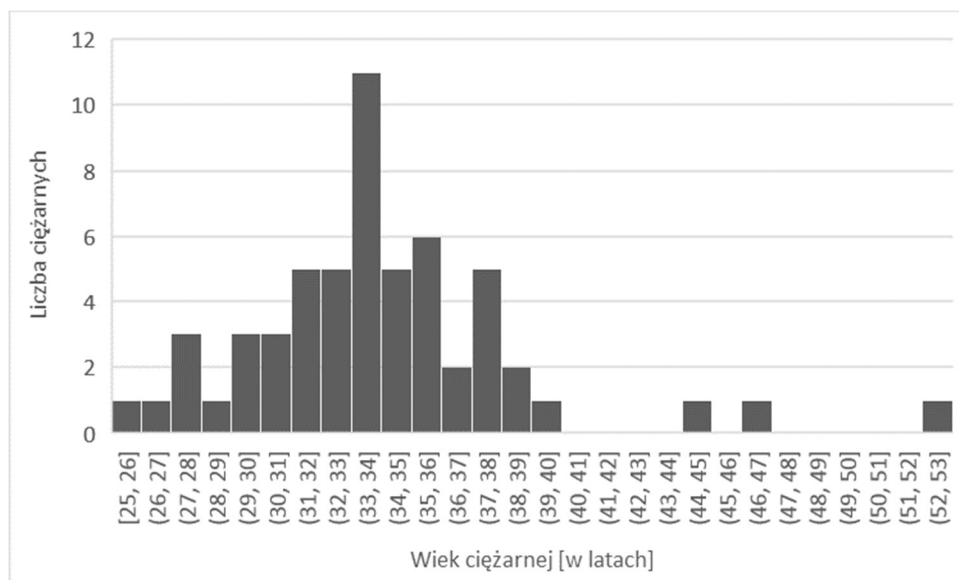
Wiek kobiet w czasie porodu był znany w przypadku wszystkich 259 włączonych do badania ciąż bliźniaczych. Wiek kobiet w ciążach bliźniaczych po zapłodnieniu wewnątrzustrojowym mieścił się w przedziale między 25 a 35 lat. Strukturę wiekową kobiet w ciążach bliźniaczych po naturalnym zapłodnieniu przedstawiono na wykresie 3.

*Wykres 3 Wiek kobiet w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie*



Wiek kobiet w ciążyach bliźniaczych po zapłodnieniu pozaustrojowym mieścił się w przedziale między 19 a 44 lata. Strukturę wiekową kobiet w ciążyach bliźniaczych po IVF-ET przedstawiono na wykresie 4.

Wykres 4 Wiek kobiet w ciążyach bliźniaczych po IVF-ET



Średni wiek matek w ciążyach bliźniaczych po IVF-ET wynosił 34,5 roku z odchyleniem standardowym wynoszącym 4,6 roku i był większy w stosunku do średniego wieku matek w ciążyach bliźniaczych po zapłodnieniu naturalnym, który wynosił 31,8 roku z odchyleniem standardowym wynoszącym 4,6 roku, co stanowiło różnicę istotną statystycznie (tabela II).

Tabela II Wiek kobiet w ciążyach bliźniaczych

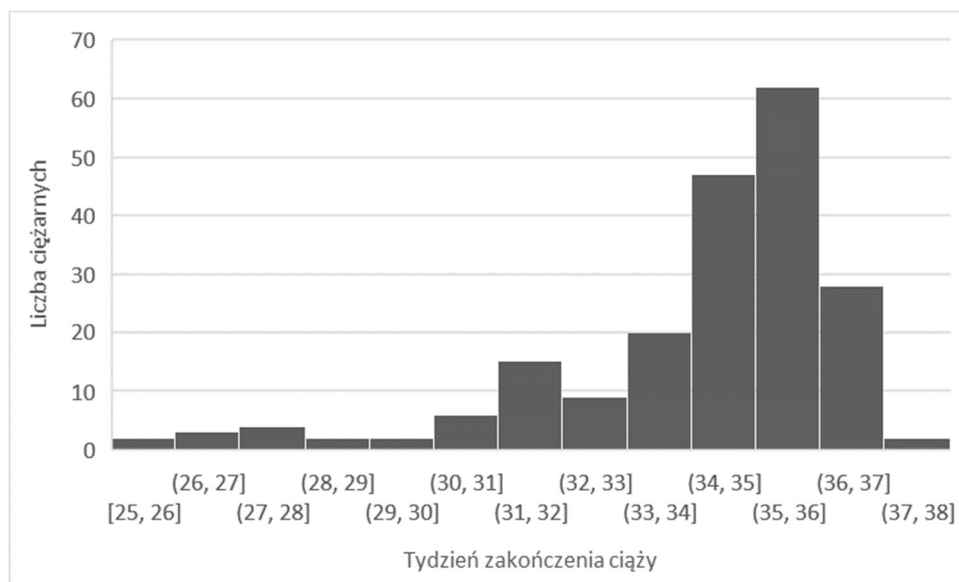
	Kobiety w ciążyach bliźniaczych po zapłodnieniu naturalnym n = 202	Kobiety w ciążyach bliźniaczych po IVF-ET n = 57	p (istotność statystyczna)
Zakres wieku kobiet	19-44	25-53	
Średni wiek kobiet ± SD	31,8±4,6	34,5±4,6	0,0003

Wiek ciężarnych w badanych grupach miał rozkład inny niż normalny (test Shapiro-Wilka,  $p < 0,001$ ). Zmienne porównano testem sum rang Wilcoxon.

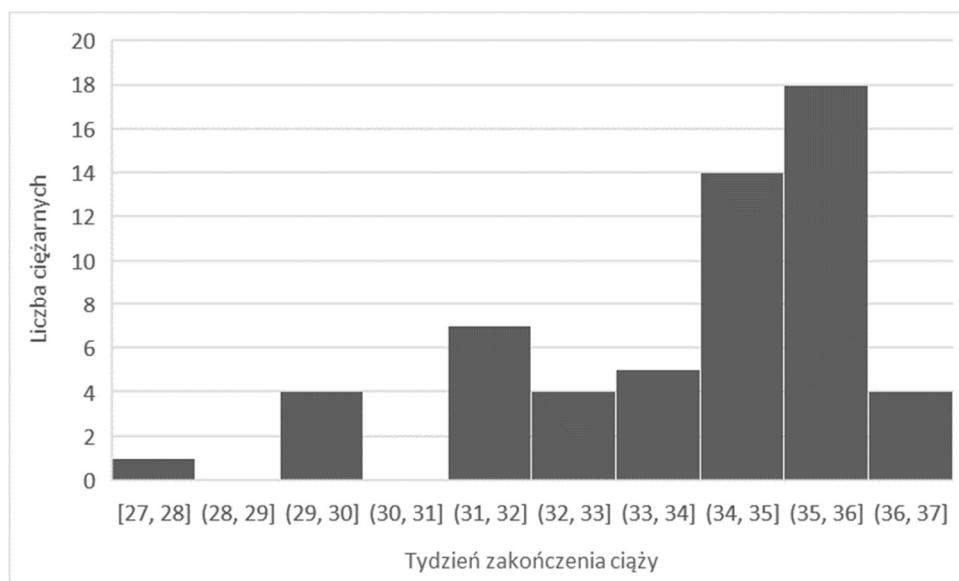
#### 4.1.2 Wiek ciążowy w chwili porodu

Czas zakończenia ciąży również był znany w przypadku wszystkich 259 włączonych do badania ciąż bliźniaczych. Rozkład wieku ciążowego w chwili zakończenia ciąży w ciążach bliźniaczych po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym przedstawiono na wykresach 5 i 6.

Wykres 5 Czas zakończenia ciąż bliźniaczych powstałych naturalnie



Wykres 6 Czas zakończenia ciąży bliźniaczych po IVF-ET



Ciąże bliźniacze powstałe naturalnie trwały 25-38 tygodni, zaś ciążę po IVF-ET 27-37 tygodni. Średni czas trwania ciąży w obu grupach był podobny i wynosił odpowiednio 34,6 tygodnia, z odchyleniem standardowym równym 2,1 tygodnia, dla ciąż bliźniaczych po zapłodnieniu naturalnym i 34,4 tygodnia, z odchyleniem standardowym równym 2,4 tygodnia, dla ciąż bliźniaczych po zapłodnieniu pozaustrojowym, co nie stanowiło różnicy istotnej statystycznie (tabela III).

Tabela III Czas trwania ciąży bliźniaczych

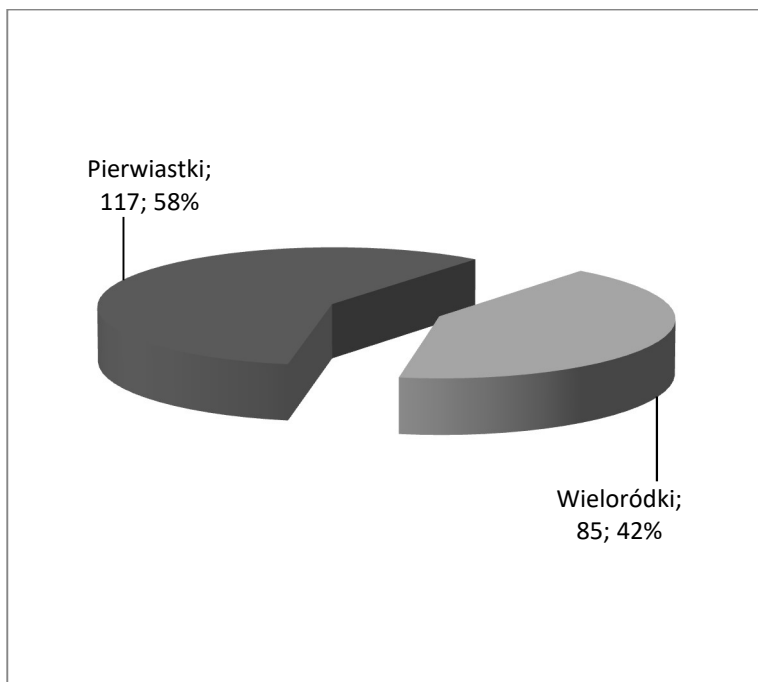
	Ciąże bliźniacze powstałe naturalnie, n = 202	Ciąże bliźniacze po IVF-ET, n = 57	p
Zakres czasu trwania ciąży (w tygodniach)	25-38	27-37	
Średni czas trwania ciąży $\pm$ SD	34,6 $\pm$ 2,1	34,4 $\pm$ 2,4	0,2126

Wiek ciążowy w badanych grupach miał rozkład inny niż normalny (test Shapiro-Wilka,  $p < 0,001$ ). Zmienne porównano testem sum rang Wilcoxon

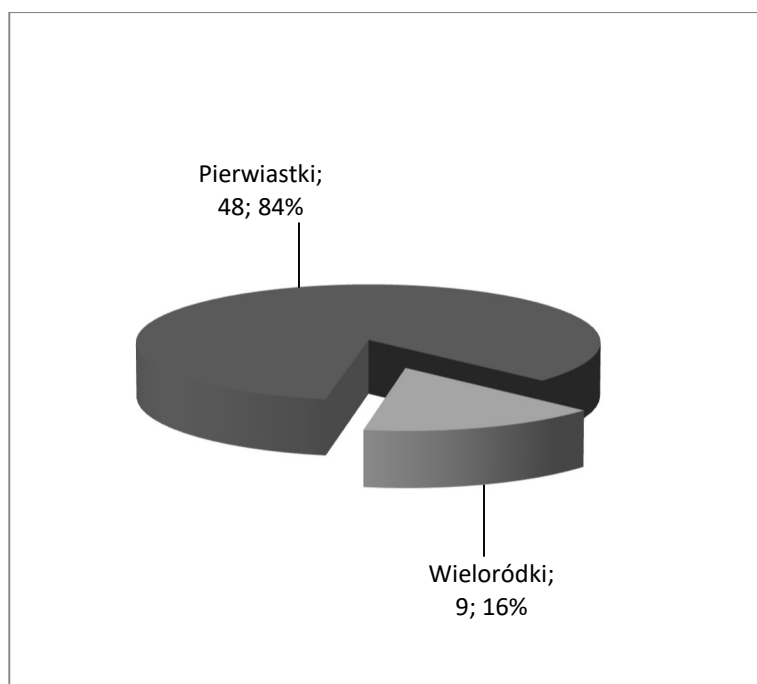
### 4.1.3 Liczba przebytych porodów

W przypadku wszystkich spośród analizowanych ciąży udało się uzyskać informację o liczbie przebytych porodów. Liczbę pierwiastek i wieloródek w grupie ciążarnych po zapłodnieniu naturalnym i po IVF-ET przedstawiono na wykresach 7 i 8.

*Wykres 7 Liczba pierwiastek i wieloródek w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie*



Wykres 8 Liczba pierwiastek i wieloródek w ciążach bliźniaczych po IVF-ET



W obu grupach przeważały pierwiastki. W grupie ciąż po IVF-ET stanowiły one aż 84% badanych, a w grupie ciąż po zapłodnieniu naturalnym znacznie mniej, bo 58%. Stosunek pierwiastek do wieloródek w ciążach bliźniaczych po zapłodnieniu pozaustrojowym wynosił 48 (84,2%): 9 (15%) i był istotnie większy w porównaniu do stosunku pierwiastek do wieloródek w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie 117 (57,9%): 85 (42,1%),  $p < 0,001$  (tabela IV).

Tabela IV Liczba pierwiastek i wieloródek w ciążach bliźniaczych

	Ciąże bliźniacze powstałe naturalnie, n = 202	Ciąże bliźniacze po IVF-ET, n = 57	p
Pierwiastki	117 (57,9%)	48 (84,2%)	< 0,001
Wieloródki	85 (42,1%)	9 (15,8%)	

Stosunek pierwiastek do wieloródek w obu grupach porównano testem  $\chi^2$



#### 4.1.4 Powikłania matczyne w badanych grupach w odniesieniu do liczby ciąż

Ogólnie powikłania matczyne u kobiet w ciążach bliźniaczych wystąpiły u 69 (26,6%) spośród 259 badanych. Najczęstszym powikłaniem była cukrzyca ciążowa obserwowana u ponad 11,2% kobiet. Z nieco mniejszą częstością występowały niedokrwistość (8,9%) i nadciśnienie ciążowe (8,1%). Znacznie rzadziej obserwowano natomiast cholestazę ciążarnych i małopłytkowość, które dotyczyły odpowiednio 2,7% i 2,3% ciążarnych (tabela V).

*Tabela V Powikłania matczyne w ciążach bliźniaczych ogółem*

Rodzaj powikłania	Liczba ciążarnych, n = 259	(%)
Cukrzyca ciążowa (w tym cukrzyca leczona insuliną)	29	11,2%
Niedokrwistość	23	8,9%
Nadciśnienie ciążowe (w tym stan przedzucawkowy)	21	8,1%
Cholestaza	7	2,7%
Małopłytkowość	6	2,3%
Cukrzyca ciążowa leczona insuliną	6	2,3%
Stan przedzucawkowy	2	0,8%

Porównano częstości występowania poszczególnych powikłań matczynych w grupie badanej (ciążarnych po IVF-ET) z grupą kontrolną (ciążarne po zapłodnieniu naturalnym). Wyniki przedstawiono w tabeli VI. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nadciśnienia ciążowego, małopłytkowości czy niedokrwistości pomiędzy obiema grupami. Wykazano, że wśród kobiet po zapłodnieniu pozaustrojowym cukrzyca ciążarnych występowała z nieco większą częstością (17,5%), w porównaniu do ciąż po zapłodnieniu naturalnym (9,4%), jednakże różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ( $p = 0,085$ ). Wśród analizowanych powikłań matczynych jedynie istotnie statystycznie częściej występowała cholestaza ciążarnych w ciążach bliźniaczych po

zapłodnieniu pozaustrojowym (4 ciężarne - 7%), w porównaniu do ciąż powstałych naturalnie (3 ciężarne - 1,5%) ( $p = 0,044$ ).

*Tabela VI Powikłania matczyne w ciążach bliźniaczych*

Rodzaj powikłania	Kobiety w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie, n = 202	Kobiety w ciążach bliźniaczych po IVF-ET, n = 57	p
Nadciśnienie ciążowe (w tym stan przedrzucawkowy)	17 (8,4%)	4 (7%)	0,999**
Stan przedrzucawkowy	2 (1%)	0 (0%)	0,999**
Cukrzyca ciążowa (w tym cukrzyca leczona insuliną)	19 (9,4%)	10 (17,5%)	0,085*
Cukrzyca leczona insuliną	4 (2%)	2 (3,5%)	0,616**
Cholestaza	3 (1,5%)	4 (7%)	0,044**
Małopłytkowość	4 (2%)	2 (3,5%)	0,616**
Niedokrwistość	18 (8,9%)	5 (8,8%)	0,884*

\**chi*<sup>2</sup>; \*\**test dokładny Fishera*

Przeprowadzono ponadto wielozmienną analizę regresji uwzględniając różnice w wieku matek i liczbie przebytych porodów pomiędzy badanymi grupami w celu ustalenia wpływu zapłodnienia pozaustrojowego na ryzyko występowania omawianych powikłań, po wyeliminowaniu potencjalnych czynników zakłócających. Za grupę referencyjną przyjęto ciążę po zapłodnieniu naturalnym. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli VII.

Tabela VII Powikłania matczyne w ciążach bliźniaczych z uwzględnieniem wieku i rodności

Rodzaj powikłania	OR	95% CI	p
Nadciśnienie ciążowe (w tym stan przedzucawkowy)	0,661	0,173-2,044	0,5007
Stan przedzucawkowy	< 0,001	---	0,9973
Cukrzyca ciążowa (w tym cukrzyca leczona insuliną)	1,659	0,651-4,053	0,2734
Cukrzyca leczona insuliną	2,642	0,317-16,940	0,3158
Cholestaza	2,445	0,446-14,148	0,2917
Małopłytkowość	0,987	0,118-5,907	0,9893
Niedokrwistość	0,791	0,235-2,276	0,6801

Przeprowadzona analiza, z uwzględnieniem wieku matek i rodności, nie wykazała wpływu sposobu zapłodnienia na ryzyko wystąpienia poszczególnych powikłań matczynych, w tym także cukrzycy i cholestazy ciężarnych. Obliczenia dotyczące stanu przedzucawkowego nie były możliwe do wykonania, gdyż powikłanie to nie występowało w grupie ciąż po zapłodnieniu pozaustrojowym.

#### 4.1.5 Powikłania płodowe w badanych grupach w odniesieniu do liczby ciąż

U bliźniąt w badanych grupach stwierdzono duży odsetek powikłań płodowych - sięgający 58,7%. Najczęściej występującym powikłaniem w grupie wszystkich ciąż bliźniaczych było rozbieżne wzrastanie płodów z różnicą mas wynoszącą co najmniej 15% i dotyczyło ono 33,2% ciąż. Częstość pozostałych powikłań wahała się od 0,4-28,2% - zostały one wyszczególnione w tabeli VIII.

Tabela VIII Powikłania płodowe w ciążach bliźniaczych ogółem

Rodzaj powikłania	Liczba, n = 259	(%)
Poród skrajnie przedwczesny (przed 29 tygodniem ciąży)	10	3,9
Poród skrajnie lub bardzo przedwczesny (przed 33 tygodniem ciąży)	46	17,8
Przedwczesne odpływanie płynu owodniowego	48	18,5
Wady wrodzone u jednego z pary bliźniąt	8	3,1
Zespół przetoczenia krwi między bliźniętami	1	0,4
Rozbieżny wzrost płodów (różnica mas co najmniej 15%)	86	33,2
Rozbieżny wzrost płodów (różnica mas co najmniej 20%)	45	17,4
Rozbieżny wzrost płodów (różnica mas co najmniej 25%)	33	12,7
Selektywne ograniczenie wzrastania płodu	30	11,6
SGA co najmniej u jednego z bliźniąt	73	28,2
SGA u obu płodów	12	4,6

W tabeli IX przedstawiono częstość występowania poszczególnych powikłań płodowych w zależności od sposobu zapłodnienia.

Tabela IX Powikłania płodowe w ciążyach bliźniaczych

Rodzaj powikłania	Ciąże bliźniacze po zapłodnieniu naturalnym, n = 202	ciężce bliźniacze po IVF-ET, n = 57	p
Poród skrajnie przedwczesny (przed 29 tygodniem ciąży)	9 (4,5%)	1 (1,8%)	0,696**
Poród skrajnie lub bardzo przedwczesny (przed 33 tygodniem)	34 (16,8%)	12 (21,1%)	0,461*
Przedwczesne odpływanie płynu owodniowego	38 (18,8%)	10 (17,5%)	0,828*
Wady wrodzone u jednego z bliźniąt	8 (4%)	0 (0%)	0,206**
Zespół przetoczenia krwi między płodami	1 (0,5%)	0 (0%)	0,999**
Rozbieżne wzrastanie płodów (różnica mas co najmniej 15%)	66 (32,7%)	20 (35,1%)	0,732*
Rozbieżne wzrastanie płodów (różnica mas co najmniej 20%)	33 (16,3%)	12 (21,1%)	0,407*
Rozbieżne wzrastanie płodów (różnica mas co najmniej 25%)	26 (12,9%)	7 (12,3%)	0,906*
Selektywne ograniczenie wzrastania płodu	25 (12,4%)	5 (8,8%)	0,639*
SGA co najmniej u jednego z płodów	63 (31,2%)	10 (17,5%)	0,043*
SGA u obu płodów	11 (5,4%)	1 (1,8%)	0,473**

\**chi*<sup>2</sup>; \*\**test dokładny Fishera*

Z uwagi na rzadkie występowanie wad wrodzonych w badanych ciążyach, ich częstość analizowano bez uwzględnienia rodzaju wady. Wśród 259 analizowanych par bliźniąt zespół

Downa stwierdzono zaledwie u 2 płodów. U jednego z płodów w parach bliźniąt pojawiły się: zespół Turnera, sekwencja Potter, wada ośrodkowego układu nerwowego, wada serca, izolowana wada nerek, a także jeden przypadek pępowiny dwunaczyniowej. W żadnej z ciąż nie stwierdzono występowania wad naraz u obu bliźniąt. Spośród analizowanych ciąż wady wystąpiły jedynie w ciążach powstałych w sposób naturalny, w grupie ciąż po IVF-ET u żadnego z płodów wad nie wykazano. Zaobserwowano istotnie częstsze występowanie płodów mniejszych w stosunku do wieku ciążowego u co najmniej jednego z płodów w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie w porównaniu do ciąż bliźniaczych po zapłodnieniu pozaustrojowym ( $p = 0,043$ ).

W odniesieniu do pozostałych powikłań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Wielozmienna analiza regresji z uwzględnieniem różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów nie wykazała istotnego wpływu sposobu zapłodnienia na ryzyko wystąpienia poszczególnych powikłań, w tym także SGA. Większe ryzyko SGA w grupie ciąż po zapłodnieniu naturalnym pozostało jednak bliskie poziomowi istotności statystycznej ( $CI = [0,208-1,019]$ ,  $p = 0,0662$ ). Obliczenia dotyczące powikłań u bliźniąt obu grup nie były możliwe do wykonania w przypadku wad wrodzonych oraz TTTS, gdyż nie występowały one w grupie ciąż po zapłodnieniu pozaustrojowym. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli X.

*Tabela X Powikłania płodowe w ciążach bliźniaczych z uwzględnieniem wieku i rodności matek*

Rodzaj powikłania	OR	95% CI	p
Poród skrajnie przedwczesny (przed 29 tygodniem ciąży)	0,236	0,012-1,401	0,186
Poród skrajnie lub bardzo przedwczesny (przed 33 tygodniem)	1,952	0,808-4,578	0,1274
Przedwczesne odpływanie płynu owodniowego	1,157	0,486-2,605	0,7313
Wady wrodzone u jednego z bliźniąt	< 0,001	---	0,9935
Zespół przetoczenia krwi między płodami	0,000	---	0,137
Rozbieżne wzrastanie płodów (różnica mas co najmniej 15%)	0,989	0,501-1,913	0,9752
Rozbieżne wzrastanie płodów (różnica mas co najmniej 20%)	1,310	0,572-2,873	0,5093
Rozbieżne wzrastanie płodów (różnica mas co najmniej 25%)	0,942	0,339-2,372	0,9030
Selektywne ograniczenie wzrastania płodu	0,718	0,221-1,983	0,5475
SGA co najmniej u jednego z płodów	0,478	0,208-1,019	0,0662
SGA u obu płodów	0,319	0,017-1,875	0,294

#### **4.1.6 Stan urodzeniowy bliźniąt w poszczególnych grupach w odniesieniu do liczby ciąż**

Spośród powikłań występujących u noworodków najczęściej, bo aż w 77,2% włączonych do badania ciąż bliźniaczych, występowała mała masa urodzeniowa (tj. poniżej 2500 g) u co najmniej jednego z bliźniąt. Nieco rzadziej, bo w 50,6% ciąż mała masa urodzeniowa dotyczyła obu noworodków. Przyczyną tego faktu w badanej populacji mógł być krótszy czas trwania ciąży typowy dla ciąż mnogich. Odsetki pozostałych powikłań wahały się pomiędzy 1,5-21,2% i zostały wyszczególnione w tabeli XI.

Tabela XI Stan noworodków z ciąży bliźniaczych ogółem

Rodzaj powikłania	Liczba ciąż, n = 259	%
Apgar poniżej 7 punktów w 1 minucie po porodzie u obu bliźniąt	18	6,9%
Apgar poniżej 7 punktów w 1 minucie po porodzie u co najmniej jednego z bliźniąt	55	21,2%
Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie po porodzie u obu bliźniąt	4	1,5%
Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie po porodzie u co najmniej jednego z bliźniąt	21	8,1%
Mała masa urodzeniowa u co najmniej jednego z bliźniąt	200	77,2%
Mała masa urodzeniowa u obu bliźniąt	131	50,6%
Bardzo mała masa urodzeniowa u co najmniej jednego z bliźniąt	35	13,5%
Bardzo mała masa urodzeniowa u obu bliźniąt	13	5,0%
Zgon przynajmniej 1 noworodka przed zakończeniem okresu hospitalizacji	7	2,7%

Spośród 259 włączonych do badania ciąż bliźniaczych próbki krwi z żyły pępowinowej bliźniąt bezpośrednio po porodzie pobrano jedynie w 240 ciążach. W 19 okazało się to niemożliwe. Powodem niezabezpieczenia krwi do oceny gazometrii mogło być obfite krwawienie z jamy macicy w okresie oddzielania się łożyska lub prośba kobiet o pobranie jak największej ilości krwi z pępowin bliźniąt celem zamrożenia jej i przechowania w Banku Komórek Macierzystych. Zatem w analizie gazometrii krwi z żyły pępowinowej po porodzie uwzględniono jedynie 240 ciąż bliźniaczych.

U większości bliźniąt wartości pH były prawidłowe. Zbyt małe wartości pH uzyskano jedynie w 7,1% ciąż, gdy dotyczyły one jednego oraz w 3,8% ciąż, gdy dotyczyły one obu bliźniąt. Liczbę i częstość nieprawidłowych wyników pH krwi pępowinowej po porodzie przedstawiono w tabeli XII.



*Tabela XII pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąż bliźniaczych ogółem*

Rodzaj powikłania	Liczba, n = 240	%
pH poniżej 7,2 u obu bliźniąt	9	3,8
pH poniżej 7,2 u jednego lub obu bliźniąt	17	7,1

Gdy porównano częstość występowania małej liczby punktów tj. poniżej 7 w skali Apgar w 1 i 5 minucie po porodzie u co najmniej jednego jak i obu noworodków w grupie ciąż po IVF-ET oraz ciąż powstałych naturalnie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między tymi grupami. Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic między grupą badaną i kontrolną w liczbie noworodków z małą i bardzo małą masą urodzeniową oraz liczbą zgonów przynajmniej jednego z noworodków przed zakończeniem okresu hospitalizacji. Wyniki te przedstawiono w tabeli XIII.

Tabela XIII Stan noworodków z ciąży bliźniaczych

Rodzaj powikłania	Ciąże bliźniacze powstałe naturalnie, n = 202	ciąże bliźniacze po IVF-ET, n = 57	p
Apgar poniżej 7 punktów w 1 minucie u obu bliźniąt	16 (7,9%)	2 (3,5%)	0,378**
Apgar poniżej 7 punktów w 1 minucie u co najmniej jednego z bliźniąt	44 (21,8%)	11 (19,3%)	0,686*
Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie u obu bliźniąt	4 (2%)	0 (0%)	0,579**
Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie u co najmniej 1 z bliźniąt	16 (7,9%)	5 (8,8%)	0,788*
LBW co najmniej u jednego z bliźniąt	155 (76,7%)	45 (78,9%)	0,725*
LBW u obu bliźniąt	102 (50,5%)	29 (50,9%)	0,959*
VLBW co najmniej u jednego z bliźniąt	27 (13,4%)	8 (14%)	0,896*
VLBW u obu bliźniąt	11 (5,4%)	2 (3,5%)	0,739**
Zgon przynajmniej 1 noworodka przed zakończeniem okresu hospitalizacji	4 (2%)	3 (5,3%)	0,182**

\**chi*<sup>2</sup>; \*\**test dokładny Fishera*

Dodatkowo przeprowadzono wielozmienną analizę regresji uwzględniając różnice w wieku matek i liczbie przebytych porodów w grupie badanej i kontrolnej. Na podstawie tych obliczeń także nie wykazano istotnych statystycznie różnic między obiema grupami. Porównanie ryzyka oceny obu noworodków na mniej niż 7 punktów w skali Apgar w 5 minucie po porodzie nie było możliwe, ponieważ taka sytuacja nie wystąpiła u żadnej pary bliźniąt w grupie badanej (tj. noworodków z ciąży po IVF-ET). Wyniki przedstawiono w tabeli XIV.

Tabela XIV Stan noworodków z ciąż bliźniaczych z uwzględnieniem wieku i rodności matek

Rodzaj powikłania	OR	95% CI	p
Apgar poniżej 7 punktów w 1 minucie u obu bliźniąt	0,415	0,062-1,66	0,114
Apgar poniżej 7 punktów w 1 minucie u co najmniej jednego z bliźniąt	0,903	0,396-1,945	0,833
Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie u obu bliźniąt	< 0,001	---	0,390
Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie u co najmniej 1 z bliźniąt	1,172	0,347-3,459	0,285
LBW u co najmniej u jednego z pary bliźniąt	1,273	0,604-2,830	0,5380
LBW u obu bliźniąt	1,206	0,638-2,290	0,5648
VLBW u co najmniej jednego z bliźniąt	1,024	0,387-2,512	0,9604
VLBW u obu bliźniąt z pary	0,419	0,061-1,754	0,286
Zgon przynajmniej 1 noworodka przed zakończeniem okresu hospitalizacji	2,328	0,406-12,428	0,258

U 16 spośród 202 analizowanych par bliźniąt powstałych w wyniku zapłodnienia naturalnego, a także u 3 spośród 57 par bliźniąt powstałych w wyniku IVF-ET nie udało się uzyskać wyniku gazometrii pobranej bezpośrednio po porodzie u przynajmniej jednego z nich, co zmniejszyło liczebność analizowanych grup do odpowiednio 186 i 54 ciąż. Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej i przedstawiono w tabeli XV.

Tabela XV pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąż bliźniaczych

Rodzaj powikłania	Ciąże bliźniacze powstałe naturalnie, n = 186	Ciąże bliźniacze po IVF-ET, n = 54	p
pH poniżej 7,2 u obu bliźniąt	7 (3,8%)	2 (3,7%)	0,999**
pH poniżej 7,2 u przynajmniej 1 z bliźniąt	13 (7%)	4 (7,4%)	0,999**

\*\*test dokładny Fishera

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania małych wartości pH w gazometrii krwi pępowinowej (tj. pH poniżej 7,2) u przynajmniej jednego, jak i u obu bliźniąt między grupą ciąż po IVF-ET i grupą ciąż powstałych naturalnie.

Przeprowadzono ponadto wielozmienną analizę regresji z uwzględnieniem różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów. Na podstawie tych obliczeń także nie wykazano wpływu sposobu zapłodnienia na ryzyko wystąpienia małych (tj. < 7,2) wartości pH krwi pępowinowej. Wyniki obliczeń prezentuje tabela XVI.

*Tabela XVI pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąż bliźniaczych z uwzględnieniem wieku i rodności matek*

Rodzaj powikłania	OR	95% CI	p
pH poniżej 7,2 u obu bliźniąt	1,271	0,171-6,359	0,785
pH poniżej 7,2 u przynajmniej 1 z bliźniąt	1,587	0,398-5,426	0,478

#### **4.1.7 SGA i stan urodzeniowy bliźniąt w odniesieniu do liczby noworodków**

W tabeli XVII przedstawiono liczbę i częstość powikłań u bliźniąt obu grup po uwzględnieniu liczby noworodków. Stwierdzono istotnie częstsze występowanie SGA u bliźniąt powstałych naturalnie (18,3%) w porównaniu do tych, powstałych po zapłodnieniu pozaustrojowym (9,6%) ( $p = 0,027$ ). W przypadku pozostałych powikłań takich jak mała liczba punktów w skali Apgar w 1 i 5 minucie po porodzie, liczba noworodków z LBW i VLBW oraz liczba zgonów noworodków przed zakończeniem okresu hospitalizacji nie wykazano istotnych różnic pomiędzy obiema grupami.

Tabela XVII SGA i stan noworodków z ciąż bliźniaczych w odniesieniu do liczby noworodków

Rodzaj powikłania	Noworodki z ciąż bliźniaczych powstałych naturalnie, n = 404	Noworodki z ciąż bliźniaczych po IVF-ET, n = 114	p
Apgar poniżej 7 w 1 minucie po porodzie	60 (14,9%)	13 (11,4%)	0,35*
Apgar poniżej 7 w 5 minucie po porodzie	20 (5%)	5 (4,4%)	0,999*
SGA	74 (18,3%)	11 (9,6%)	0,027*
LBW	257 (63,6%)	74 (64,9%)	0,799*
VLBW	38 (9,4%)	10 (8,8%)	0,837*
Zgony noworodków przed zakończeniem okresu hospitalizacji	5 (1,2%)	4 (3,5%)	0,113**

\* *chi*<sup>2</sup>; \*\**test dokładny Fishera*

Przeprowadzona wielozmienna analiza regresji z uwzględnieniem różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów również wykazała istotnie większe ryzyko wystąpienia SGA u bliźniąt powstałych naturalnie w porównaniu do tych po zapłodnieniu pozaustrojowym (tabela XVIII).

*Tabela XVIII SGA i stan noworodków z ciąż bliźniaczych w odniesieniu do liczby noworodków z uwzględnieniem wieku i rodności matek*

Rodzaj powikłania	OR	95% CI	p
Apgar poniżej 7 punktów w 1 minucie po porodzie.	0,761	0,373-1,465	0,430
Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie po porodzie.	0,894	0,278-2,444	0,837
SGA	0,486	0,229-0,950	0,0446
LBW	1,095	0,691-1,727	0,696
VLBW	1,022	0,399-2,403	0,9625
Zgony noworodków przed zakończeniem okresu hospitalizacji	2,441	0,545-10,545	0,225

W tabeli XIX porównano częstość występowania małych wartości pH krwi pępowinowej (tj. poniżej 7,2) w grupie bliźniąt z ciąż powstałych naturalnie i po IVF-ET. U 30 spośród 404 noworodków pochodzących z ciąż po zapłodnieniu naturalnym oraz u 5 spośród 114 noworodków pochodzących z ciąż po zapłodnieniu pozaustrojowym nie udało się pobrać próbki krwi pępowinowej po porodzie, w celu oceny parametrów gazometrii. Zmniejszyło to liczebność analizowanych grup do odpowiednio 374 i 109 noworodków.

*Tabela XIX pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąż bliźniaczych w odniesieniu do liczby noworodków*

Rodzaj powikłania	Noworodki z ciąż bliźniaczych powstałych naturalnie, n = 374	Noworodki z ciąż bliźniaczych po IVF-ET, n = 109	p
pH poniżej 7,2	21 (5,6%)	6 (5,5%)	0,965*

\**chi*<sup>2</sup>

Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania nieprawidłowego wyniku pH (tj. poniżej 7,2) pomiędzy porównywanymi grupami.

Wielozmienna analiza regresji z uwzględnieniem różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów również nie wykazała wpływu sposobu zapłodnienia na ryzyko wystąpienia nieprawidłowego wyniku gazometrii krwi pępowinowej po porodzie u bliźniąt obu grup (tabela XX).

*Tabela XX pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąży bliźniaczych w odniesieniu do liczby noworodków z uwzględnieniem wieku i rodności matek*

Rodzaj powikłania	OR	95% CI	p
pH poniżej 7,2	1,450	0,487-3,861	0,475

#### **4.2 Etap II. Porównanie częstości powikłań maczycznych i płodowych w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie i w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego z uwzględnieniem rodzaju kosmówkowości**

Z uwagi na fakt, że w przypadku 70% łożysk jednokosmówkowych stwierdza się różnego rodzaju połączenia naczyniowe pomiędzy płodami, które w zależności od swej budowy, także mogą być przyczyną powikłań, zwłaszcza płodowych, w drugim etapie badania przeanalizowano częstość powikłań w ciążach bliźniaczych po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym z uwzględnieniem typu kosmówkowości. 259 analizowanych ciąż bliźniaczych podzielono na dwie grupy: pierwszą stanowiło 55 ciąż jednokosmówkowych, a drugą 204 ciąż dwukosmówkowe.

**Ciąże jednokosmówkowe – dwuowodniowe (1k-2o).** Wśród 55 ciąż bliźniaczych jednokosmówkowych zaledwie 2 ciąż powstały w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego co stanowiło grupę zbyt małą by porównać ją z grupą 53 ciąż bliźniaczych jednokosmówkowych powstałych po zapłodnieniu naturalnym jakimkolwiek testem statystycznym, dlatego też nie porównano tych grup.

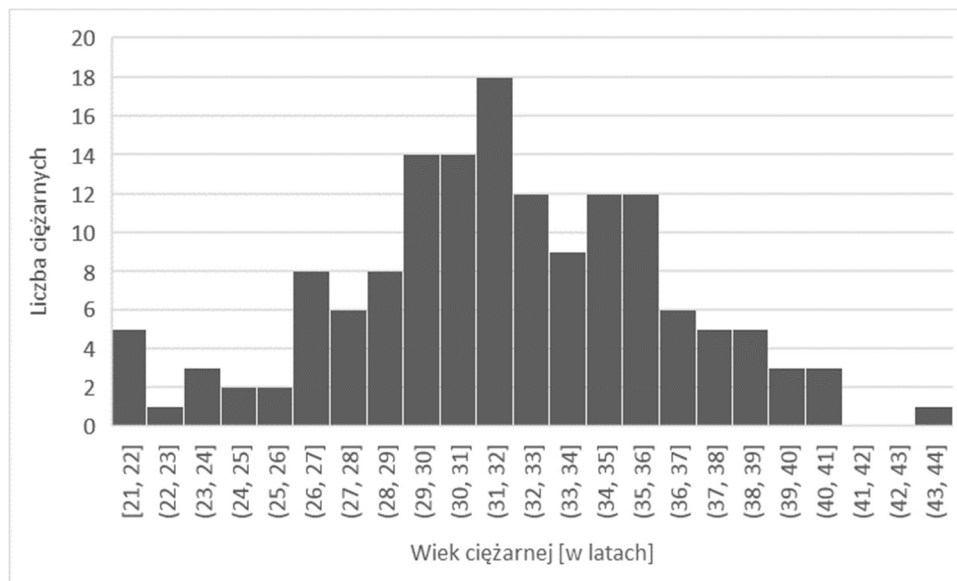
**Ciąże dwukosmówkowe – dwuowodniowe (2k-2o).** Dokonano natomiast porównania częstości powikłań maczycznych i płodowych pomiędzy ciążami bliźniaczymi dwukosmówkowymi po zapłodnieniu naturalnym, a ciążami bliźniaczymi powstałymi wskutek zapłodnienia pozaustrojowego. Wśród 204 ciąż dwukosmówkowych 149 (73%)

powstało w wyniku zapłodnienia naturalnego, a 55 (27%) w wyniku IVF-ET. Tak wyselekcjonowane grupy poddano analizie statystycznej.

#### 4.2.1 Wiek ciężarnych z badanych grup

Wiek kobiet w ciąży bliźniaczych dwukosmówkowych po zapłodnieniu naturalnym mieścił się w przedziale między 21 a 44 lata. Strukturę wiekową kobiet w ciąży dwukosmówkowych po zapłodnieniu naturalnym przedstawiono na wykresie 9.

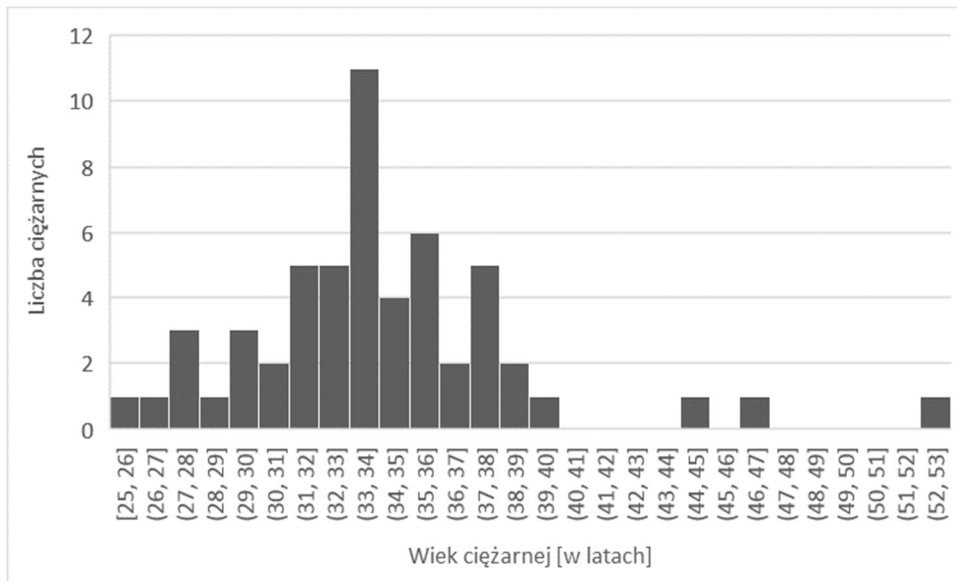
*Wykres 9 Wiek kobiet w ciąży dwukosmówkowych powstałych naturalnie*



Wiek kobiet w ciąży bliźniaczych dwukosmówkowych po zapłodnieniu pozaustrojowym mieścił się w przedziale między 25 a 53 lata. Strukturę wiekową kobiet w ciąży dwukosmówkowych po zapłodnieniu pozaustrojowym przedstawiono na wykresie 10.



Wykres 10 Wiek kobiet w ciążach dwukosmówkowych po IVF-ET



Zauważono, że średnia wieku kobiet w ciążach bliźniaczych dwukosmówkowych po zapłodnieniu naturalnym wynosiła 32,2 roku z odchyleniem standardowym 4,4 roku, a kobiet w ciążach bliźniaczych dwukosmówkowych po IVF-ET 34,5 roku z odchyleniem standardowym 4,7 roku, co stanowiło różnicę istotną statystycznie ( $p = 0,0035$ ). Dane te przedstawiono w tabeli XXI.

Tabela XXI Wiek kobiet w ciążach dwukosmówkowych

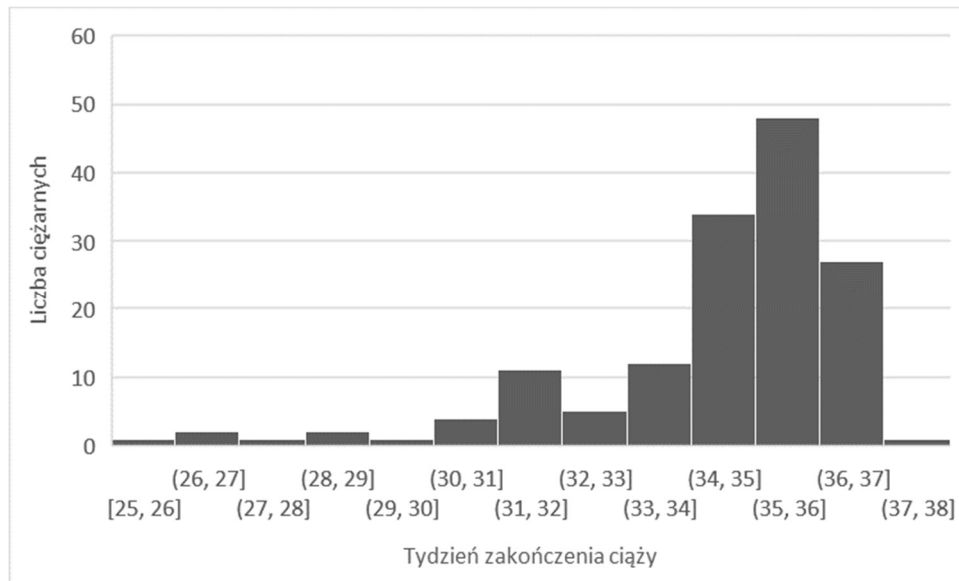
	Ciąże bliźniacze 2k-2o po zapłodnieniu naturalnym, n = 149	Ciąże bliźniacze 2k-2o po IVF-ET, n = 55	p
Przedział wiekowy kobiet	21-44	25-53	
Średnia wieku kobiet $\pm$ SD	32,2 $\pm$ 4,2	34,5 $\pm$ 4,7	0,0035

Wiek ciążarnych miał rozkład inny niż normalny (test Shapiro-Wilka,  $p < 0,001$ ). Zmienne porównano zatem testem sum rang Wilcoxon

#### 4.2.2 Wiek ciążowy w chwili porodu

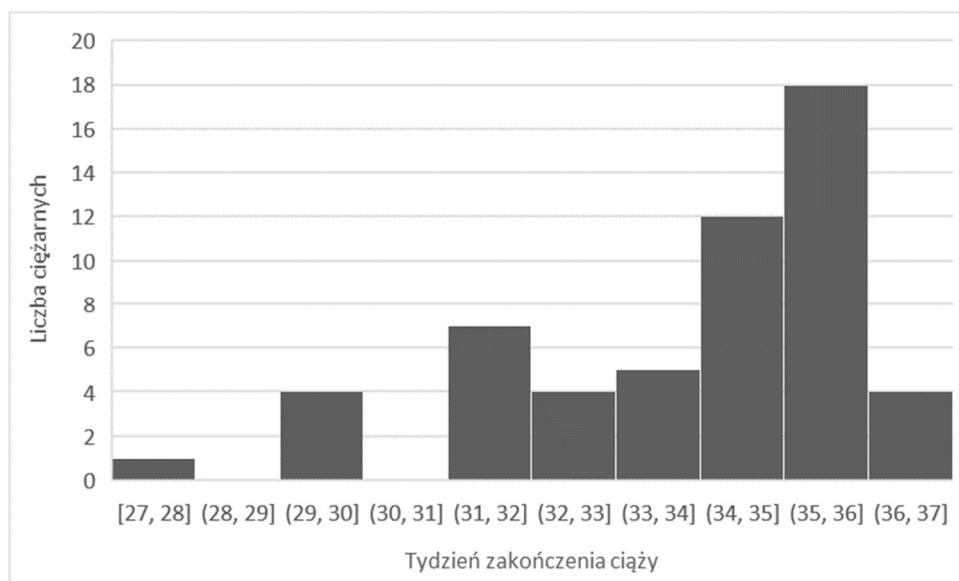
Ciąże bliźniacze dwukosmówkowe po zapłodnieniu naturalnym trwały od 25 do 38 tygodni. Rozkład czasu zakończenia ciąży bliźniaczych 2k-2o po zapłodnieniu naturalnym przedstawiono na wykresie 11.

*Wykres 11 Czas zakończenia ciąży dwukosmówkowych powstałych naturalnie*



Ciąże bliźniacze dwukosmówkowe po zapłodnieniu pozaustrojowym trwały od 27 do 37 tygodni. Rozkład czasu zakończenia ciąży bliźniaczych 2k-2o po IVF-ET przedstawiono na wykresie 12.

Wykres 12 Czas zakończenia ciąży dwukosmówkowych po IVF-ET



Gdy porównano czas trwania ciąży w obu grupach bliźniąt 2k-2o stwierdzono istotną statystycznie różnicę ( $p = 0,0438$ ). Ciąże po zapłodnieniu pozaustrojowym trwały średnio krócej o 0,6 tygodnia, w porównaniu do ciąży po zapłodnieniu naturalnym, co przedstawia tabela XXII.

Tabela XXII Czas trwania ciąży dwukosmówkowych

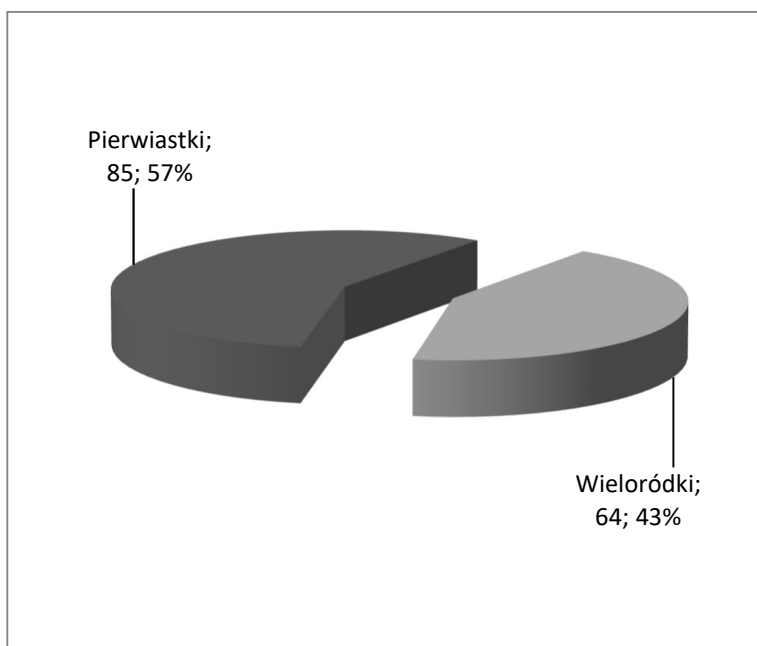
	Ciąże bliźniacze 2k-2o po zapłodnieniu naturalnym, n = 149	Ciąże bliźniacze 2k-2o po IVF-ET, n = 55	p
Zakres czasu trwania ciąży w tygodniach	25-38	27-37	
Średni czas trwania ciąży $\pm$ SD	34,9 $\pm$ 2,2	34,3 $\pm$ 2,2	0,0438

Wiek ciążowy w badanych grupach miał rozkład inny niż normalny (test Shapiro-Wilka,  $p < 0,001$ ). Zmienne porównano testem sum rang Wilcoxona

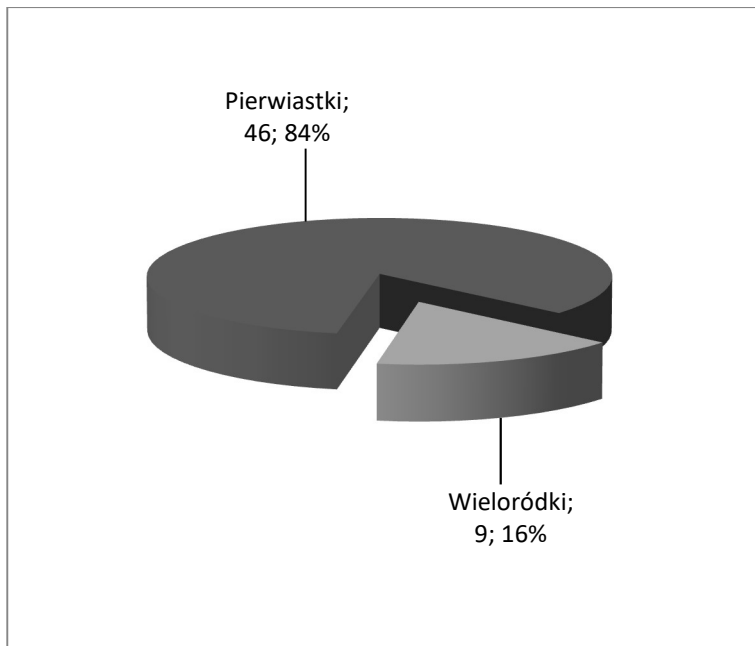
### 4.2.3 Liczba przebytych porodów

Ze względu na liczbę przebytych porodów ciężarne podzielono na dwie grupy – grupę pierwiastek, które uprzednio nie rodziły oraz wieloródek, które rodziły co najmniej raz. Udział pierwiastek i wieloródek w badanych grupach ciężarnych przedstawiono na wykresach 13 i 14.

*Wykres 13 Liczba pierwiastek i wieloródek w ciążach dwukosmówkowych powstałych naturalnie*



Wykres 14 Liczba pierwiastek i wieloródek w ciążach dwukosmówkowych po IVF-ET



Stosunek pierwiastek do wieloródek w populacji kobiet w ciążach bliźniaczych dwukosmówkowych po zapłodnieniu pozaustrojowym wynosił 46(83,6%): 9 (16,4%) i był istotnie większy ( $p < 0,001$ ) niż w przypadku kobiet w ciążach bliźniaczych dwukosmówkowych po zapłodnieniu naturalnym, który wynosił odpowiednio 85(57%): 64(43%). Dane te zawarte zostały w tabeli XXIII.

Tabela XXIII Liczba pierwiastek i wieloródek w ciążach dwukosmówkowych

	Ciąże bliźniacze 2k-2o po zapłodnieniu naturalnym, n = 149	Ciąże bliźniacze 2k-2o po zapłodnieniu pozaustrojowym, n = 55	p
Pierwiastki	85 (57%)	46 (83,6%)	< 0,001
Wieloródki	64 (43%)	9 (16,4%)	

Stosunek pierwiastek do wieloródek w ciążach 2k-2o porównano testem  $\chi^2$

#### 4.2.4 Powikłania matczyne w badanych grupach w odniesieniu do liczby ciąż

Łącznie u 59 (28,9%) spośród 204 kobiet w ciążach bliźniaczych 2k-2o pojawiły się różnego rodzaju powikłania matczyne. Najczęstszym powikłaniem była cukrzyca ciążowa obserwowana u ponad 12% ciężarnych. Z nieco mniejszą częstością występowały niedokrwistość (9,8%) i nadciśnienie ciążowe (9,3%). Znacznie rzadziej obserwowano natomiast cholestazę ciężarnych i małopłytkowość, które dotyczyły odpowiednio 3,4% i 2,5% kobiet (tabela XXIV).

*Tabela XXIV Powikłania matczyne w ciążach dwukosmówkowych ogółem*

Rodzaj powikłania	Liczba ciężarnych, n = 204	(%)
Nadciśnienie ciążowe (w tym stan przedzucawkowy)	19	9,3%
Stan przedzucawkowy	1	0,5%
Cukrzyca ciążowa (w tym cukrzyca leczona insuliną)	25	12,3%
Cukrzyca leczona insuliną	6	2,9%
Cholestaza	7	3,4%
Małopłytkowość	5	2,5%
Niedokrwistość	20	9,8%

Dokonano porównania częstości występowania poszczególnych powikłań pomiędzy grupą kobiet w ciążach 2k-2o powstałych naturalnie i po IVF-ET nie stwierdzając istotnych statystycznie różnic między tymi grupami. Zauważono jednak, że wśród kobiet w ciążach dwukosmówkowych po zapłodnieniu pozaustrojowym cholestaza ciężarnych występowała częściej (7,3%) w porównaniu do ciąż po zapłodnieniu naturalnym (2%) i była to różnica najbliższa poziomu istotności statystycznej ( $p = 0,086$ ). Porównanie powikłań u ciężarnych obu grup przedstawiono w tabeli XXV.

Tabela XXV Powikłania matczyne w ciążach dwukosmówkowych

Rodzaj powikłania	Ciąże bliźniacze 2k-2o powstałe naturalnie n = 149	ciąże bliźniacze 2k-2o po IVF-ET, n = 55	p
Nadciśnienie ciążowe (w tym stan przedzucawkowy)	15 (10,1%)	4 (7,3%)	0,542**
Stan przedzucawkowy	1 (0,7%)	0 (0%)	0,542**
Cukrzyca ciążowa (w tym cukrzyca leczona insuliną)	16 (10,7%)	9 (16,4%)	0,277*
Cukrzyca leczona insuliną	4 (2,7%)	2 (3,6%)	0,662**
Cholestaza	3 (2%)	4 (7,3%)	0,086**
Małopłytkowość	3 (2%)	2 (3,6%)	0,613**
Niedokrwistość	16 (10,7%)	4 (7,3%)	0,46**

\**chi*<sup>2</sup>; \*\**test dokładny Fishera*

Zastosowano wielozmienną analizę regresji uwzględniając różnice w wieku matek i liczbie przebytych porodów pomiędzy badanymi populacjami w celu ustalenia wpływu zapłodnienia pozaustrojowego na występowanie powikłań matczynych w badanych grupach kobiet w ciążach 2k-2o.

Za grupę referencyjną przyjęto kobiety w ciążach bliźniaczych 2k-2o po zapłodnieniu naturalnym. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli XXVI.

*Tabela XXVI Powikłania matczyne w ciążach dwukosmówkowych z uwzględnieniem wieku i rodności*

Rodzaj powikłania	OR	95% CI	p
Nadciśnienie ciążowe (w tym stan przedzucawkowy)	0,236	0,012-1,401	0,186
Stan przedzucawkowy	< 0,001	---	0,997
Cukrzyca ciążowa (w tym cukrzyca leczona insuliną)	1,399	0,516-3,629	0,495
Cukrzyca leczona insuliną	2,097	0,254-13,276	0,4412
Cholestaza	1,963	0,355-11,396	0,4281
Małopłytkowość	1,039	0,112-7,427	0,9702
Niedokrwistość	0,510	0,131-1,606	0,2817

Nie wykazano istotnego wpływu sposobu zapłodnienia na ryzyko wystąpienia poszczególnych powikłań matczynych po wyeliminowaniu potencjalnych czynników zakłócających. Porównanie ryzyka wystąpienia stanu przedzucawkowego w obu grupach nie było możliwe, gdyż nie wystąpił on w żadnej z ciąż bliźniaczych 2k-2o po zapłodnieniu pozaustrojowym.

#### **4.2.5 Powikłania płodowe w badanych grupach, w odniesieniu do liczby ciąż**

Odsetek powikłań płodowych we wszystkich ciążach bliźniaczych 2k-2o wynosił 58,8%. Najczęstszym powikłaniem płodowym był rozbieżny (nieproporcjonalny) typ wzrastania płodów, z różnicą mas wynoszącą co najmniej 15% i dotyczył on 31,9% ciąż. Odsetki innych powikłań wahały się między 2,5 a 27% i zostały one wyszczególnione w tabeli XXVII.



Tabela XXVII Powikłania płodowe w ciążach dwukosmówkowych ogółem

Rodzaj powikłania	Liczba, n = 204	(%)
Poród skrajnie przedwczesny (przed 29 tygodniem)	5	2,5%
Poród skrajnie lub bardzo przedwczesny (przed 33 tygodniem)	34	16,7%
Przedwczesne odpływanie płynu owodniowego	38	18,6%
Wady wrodzone u jednego z płodów	6	2,9%
Rozbieżne wzrastanie płodów (różnica mas co najmniej 15%)	65	31,9%
Rozbieżne wzrastanie płodów (różnica mas co najmniej 20%)	35	17,2%
Rozbieżne wzrastanie płodów (różnica mas co najmniej 25%)	24	11,8%
Selektywne ograniczenie wzrastania jednego z bliźniąt	21	10,3%
SGA co najmniej u jednego z płodów	55	27%
SGA u obu płodów	10	4,9%

Częstość występowania powikłań płodowych u ciężarnych w ciążach 2k-2o powstałych naturalnie i po IVF-ET przedstawiono w tabeli XXVIII. Z uwagi na rzadkie występowanie wad wrodzonych w grupie wszystkich bliźniąt, częstość wad wrodzonych analizowano bez uwzględnienia rodzaju wady. Wśród 204 analizowanych par bliźniąt 2k-2o zespół Downa stwierdzono u 2 płodów. Występowały też pojedyncze przypadki zespołu Turnera, wad ośrodkowego układu nerwowego czy izolowanych wad nerek, a także 1 przypadek pępowiny 2- naczyniowej.

Tabela XXVIII Powikłania płodowe w ciążach dwukosmówkowych

Rodzaj powikłania	Ciąże bliźniacze 2k-2o po zapłodnieniu naturalnym, n = 149	ciąże bliźniacze 2k-2o po IVF-ET, n = 55	p
Poród skrajnie przedwczesny (przed 29 tygodniem)	4 (2,7%)	1 (1,8%)	1**
Poród skrajnie lub bardzo przedwczesny (przed 33 tygodniem)	22 (14,8%)	12 (21,8%)	0,173*
Przedwczesna odpływanie płynu owodniowego	28 (18,8%)	10 (18,2%)	0,992*
Wady wrodzone u jednego z płodów	6 (4%)	0 (0%)	0,194**
Rozbieżny wzrost płodów (różnica mas co najmniej 15%)	45 (30,2%)	20 (36,4%)	0,402*
Rozbieżny wzrost płodów (różnica mas co najmniej 20%)	23 (15,4%)	12 (21,8%)	0,283*
Rozbieżny wzrost płodów (różnica mas co najmniej 25%)	17 (11,4%)	7 (12,7%)	0,795*
sFGR	16 (10,7%)	5 (9,1%)	0,731*
SGA co najmniej u jednego z płodów	45 (30,2%)	10 (18,2%)	0,086*
SGA u obu płodów	9 (6%)	1 (1,8%)	0,293**

\* *chi2*; \*\**test dokładny Fishera*

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych powikłań u płodów pomiędzy ciążami dwukosmówkowymi po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym. Stwierdzono jednak częstsze występowanie SGA u co najmniej jednego z płodów w grupie ciąż bliźniaczych 2k-2o po zapłodnieniu naturalnym

(30,2%) w porównaniu do ciąż bliźniaczych 2k-2o po IVF-ET (18,2%) i była to różnica najbliższa poziomowi istotności statystycznej ( $p = 0,086$ ).

Wielozmienna analiza regresji z uwzględnieniem różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów także nie wykazała istotnego wpływu sposobu zapłodnienia na ryzyko wystąpienia poszczególnych powikłań płodowych, jednakże większe ryzyko wystąpienia SGA u przynajmniej jednego z bliźniąt w ciążach bliźniaczych dwukosmówkowych po zapłodnieniu naturalnym pozostało bliskie poziomowi istotności statystycznej (CI = [0,202-1,051],  $p = 0,0764$ ). Porównanie ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u przynajmniej jednego z bliźniąt pomiędzy obiema grupami ciąż nie było możliwe, gdyż nie stwierdzono wad u płodów w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli XXIX.

*Tabela XXIX Powikłania płodowe w ciążyach dwukosmówkowych z uwzględnieniem wieku i rodności matek*

Rodzaj powikłania	OR	95% CI	p
Poród skrajnie przedwczesny (przed 29 tygodniem)	1,674	0,668-4,092	0,2610
Poród skrajnie lub bardzo przedwczesny (przed 33 tygodniem)	1,674	0,668-4,092	0,2610
Przedwczesne odpływanie płynu owodniowego	1,141	0,467-2,660	0,765
Wady wrodzone u jednego z płodów	< 0,001	---	0,9933
Rozbieżny wzrost płodów (różnica mas co najmniej 15%)	1,085	0,527-2,191	0,8222
Rozbieżny wzrost płodów (różnica mas co najmniej 20%)	1,212	0,503-2,814	0,6586
Rozbieżny wzrost płodów (różnica mas co najmniej 25%)	0,856	0,287-2,32	0,7677
sFGR	0,646	0,184-1,945	0,4594
SGA co najmniej u jednego z płodów	0,477	0,202-1,051	0,0764
SGA u obu płodów	0,359	0,018-2,226	0,354

#### **4.2.6 Stan urodzeniowy bliźniąt w poszczególnych grupach w odniesieniu do liczby ciąż**

Spośród powikłań występujących u noworodków pochodzących z ciąż bliźniaczych dwukosmówkowych, podobnie jak u noworodków z ciąż bliźniaczych bez wyszczególnienia rodzaju kosmówkowości, najczęściej występowała mała masa urodzeniowa (tj. poniżej 2500 g) u co najmniej jednego z bliźniąt i dotyczyła ona 75,5% włączonych do badania ciąż. Nieco rzadziej, bo w przypadku 48,5% ciąż mała masa urodzeniowa dotyczyła obu bliźniąt. Częstość pozostałych powikłań wahała się w zakresie 1,5-19,1% i zostały one wyszczególnione w tabeli XXX.

Tabela XXX Stan noworodków z ciąż dwukosmówkowych ogółem

Rodzaj powikłania	Liczba, n = 204	%
Apgar poniżej 7 punktów w 1 minucie po porodzie u obu bliźniąt	12	5,9%
Apgar poniżej 7 w 1 minucie u co najmniej jednego z bliźniąt	39	19,1%
Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie po porodzie u obu bliźniąt	3	1,5%
Apgar poniżej 7 w 5 minucie u co najmniej jednego z bliźniąt	13	6,4%
LBW co najmniej u jednego z bliźniąt	154	75,5%
LBW u obu bliźniąt	99	48,5%
VLBW co najmniej u jednego z bliźniąt	23	11,3%
VLBW u obu bliźniąt	8	3,9%
Zgon przynajmniej 1 noworodka przed zakończeniem okresu hospitalizacji	5	2,5%

Nie u wszystkich bliźniąt udało się pobrać próbki krwi pępowinowej po porodzie w celu oznaczenia gazometrii. Oznaczenia tego nie wykonano łącznie w przypadku 16 ciąż dwukosmówkowych. Podobnie jak w populacji bliźniąt bez uwzględnienia typu kosmówkowości tak i w populacji bliźniąt dwukosmówkowych odsetek ciąż z małą wartością pH (poniżej 7,2) przynajmniej u jednego jak i obu noworodków były niewielkie i wynosiły odpowiednio 6,9 i 4,3% (tabela XXXI).

Tabela XXXI pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąż dwukosmówkowych ogółem

Rodzaj powikłania	Liczba, n = 188	Odsetek
pH poniżej 7,2 u obu bliźniąt	8	4,3%
pH poniżej 7,2 u przynajmniej 1 z bliźniąt	13	6,9%

Porównano częstość występowania powikłań u bliźniąt w ciążach bliźniaczych 2k-2o powstałych w sposób naturalny i po IVF-ET. Na podstawie analizy statystycznej nie wykazano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w częstości powikłań płodowych takich jak: mała lub bardzo mała masa urodzeniowa u jednego lub obu noworodków, mała

liczba punktów (tj. poniżej 7) w skali Apgar w 1 i 5 minucie po porodzie u co najmniej jednego lub obu bliźniąt, czy zgon przynajmniej jednego noworodka przed zakończeniem okresu hospitalizacji. Wyniki przedstawiono w tabeli XXXII.

*Tabela XXXII Stan noworodków z ciąży dwukosmówkowych*

Rodzaj powikłania	Ciąże bliźniacze 2k-2o po zapłodnieniu naturalnym, n=149	Ciąże bliźniacze 2k-2o po IVF-ET, n = 55	p
Apgar poniżej 7 punktów w 1 minucie u obu bliźniąt	10 (6,7%)	2 (3,6%)	0,52**
Apgar poniżej 7 punktów w 1 minucie co najmniej u jednego z bliźniąt	29 (19,5%)	10 (18,2%)	0,836*
Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie u obu bliźniąt	3 (2%)	0 (0%)	0,565**
Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie u co najmniej 1 z bliźniąt	8 (5,4%)	5 (9,1%)	0,343*
LBW co najmniej u jednego z bliźniąt	111 (74,5%)	43 (78,2%)	0,587*
LBW u obu bliźniąt	70 (47%)	29 (52,7%)	0,466*
VLBW co najmniej u jednego z bliźniąt	15 (10,1%)	8 (14,5%)	0,369*
VLBW u obu bliźniąt	6 (4%)	2 (3,6%)	1**
Zgon przynajmniej 1 noworodka przed zakończeniem okresu hospitalizacji	2 (1,3%)	3 (5,5%)	0,123**

\* *chi*<sup>2</sup>; \*\**test dokładny Fishera*

Wielozmienna analiza regresji z uwzględnieniem różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów pomiędzy porównywanymi grupami również nie wykazała istotnego wpływu sposobu zapłodnienia na ryzyko wystąpienia poszczególnych powikłań w ciążyach

dwukosmówkowych. Porównanie ryzyka ocenienia obu noworodków na mniej niż 7 punktów w skali Apgar w 5 minucie po porodzie nie było możliwe, ponieważ taka sytuacja nie wystąpiła u żadnej pary bliźniąt w grupie badanej (tj. noworodków z ciąży po IVF-ET). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli XXXIII.

*Tabela XXXIII Stan noworodków z ciąży dwukosmówkowych z uwzględnieniem wieku i rodności matek*

Rodzaj powikłania	OR	95% CI	p
Apgar poniżej 7 punktów w 1 minucie u obu bliźniąt	0,520	0,073-2,338	0,4382
Apgar poniżej 7 punktów w 1 minucie u przynajmniej jednego z bliźniąt	0,937	0,386-2,154	0,881
Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie u obu bliźniąt	< 0,001	---	0,772
Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie u przynajmniej jednego z bliźniąt	1,539	0,409-5,436	0,5051
LBW co najmniej u jednego z bliźniąt	1,228	0,567-2,783	0,610
LBW u obu bliźniąt	1,403	0,720-2,759	0,322
VLBW co najmniej u jednego z bliźniąt	1,241	0,437-3,357	0,6745
VLBW u obu bliźniąt	0,702	0,095-3,502	0,685
Zgon przynajmniej 1 noworodka przed zakończeniem okresu hospitalizacji	5,198	0,724-47,958	0,106

U 13 spośród 149 analizowanych par bliźniąt 2k-2o powstałych w sposób naturalny, a także u 3 spośród 55 par bliźniąt 2k-2o powstałych w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego nie udało się pobrać krwi pępowinowej celem oznaczenia gazometrii, co zmniejszyło liczebność analizowanych grup do odpowiednio 136 i 52 ciąży. Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej i przedstawiono w tabeli XXXIV.

*Tabela XXXIV pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąż dwukosmówkowych*

Rodzaj powikłania	Ciąże bliźniacze 2k-2o powstałe naturalnie, n = 136	ciąże bliźniacze 2k-2o po IVF- ET n = 52	p
pH poniżej 7,2 u obu bliźniąt	7 (5,1%)	1 (1,9%)	0,685**
pH poniżej 7,2 u przynajmniej 1 z bliźniąt	10 (7,4%)	3 (5,8%)	0,744**

*\*\*test dokładny Fishera*

Jak wynika z tej tabeli nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nieprawidłowego wyniku pH krwi pępowinowej pobranej bezpośrednio po porodzie u przynajmniej jednego, jak i u obu bliźniąt pomiędzy ciążami dwukosmówkowymi po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym.

Wielozmienna analiza regresji z uwzględnieniem różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów w badanych grupach także nie wykazała istotnego wpływu sposobu zapłodnienia na ryzyko wystąpienia małej wartości pH krwi pępowinowej (tj. poniżej 7,2) u co najmniej jednego jak i u obu bliźniąt. Wyniki przedstawiono w tabeli XXXV.

*Tabela XXXV pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąż dwukosmówkowych z uwzględnieniem wieku i rodności matek*

Rodzaj powikłania	OR	95% CI	p
pH poniżej 7,2 u obu bliźniąt	1,271	0,171-6,359	0,785
pH poniżej 7,2 u przynajmniej 1 z bliźniąt	1,587	0,398-5,426	0,478

#### **4.2.7 SGA i stan urodzeniowy bliźniąt w odniesieniu do liczby noworodków**

Dokonano porównania częstości występowania powikłań u bliźniąt w badanych grupach w odniesieniu do liczby noworodków. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli XXXVI.



Tabela XXXVI SGA i stan noworodków z ciąż dwukosmówkowych w odniesieniu do liczby noworodków

Rodzaj powikłania	Noworodki z ciąż bliźniaczych 2k-2o powstałych naturalnie, n = 298	Noworodki z ciąż bliźniaczych 2k-2o po IVF-ET, n = 110	p
Apgar poniżej 7 punktów w 1 minucie po porodzie	39 (13,1%)	12 (10,9%)	0,548*
Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie po porodzie	11 (3,7%)	5 (4,5%)	0,693*
Liczba zgonów noworodków przed zakończeniem okresu hospitalizacji	3 (1%)	4 (3,6%)	0,088**
SGA	54 (18,1%)	11 (10%)	0,047*
LBW	181 (60,7%)	72 (65,5%)	0,384*
VLBW	21 (7%)	10 (9,1%)	0,489*

\* *chi*<sup>2</sup>; \*\**test dokładny Fishera*

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w liczbie noworodków ocenionych na mniej niż 7 punktów w skali Apgar w pierwszej jak i piątej minucie po porodzie oraz w liczbie noworodków z małą i bardzo małą masą urodzeniową. Zaobserwowano nieco częstsze występowanie zgonów noworodków przed zakończeniem okresu hospitalizacji w grupie ciąż po zapłodnieniu pozaustrojowym, jednakże różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ( $p = 0,088$ ). Wykazano natomiast istotnie częstsze występowanie bliźniąt SGA w ciążach dwukosmówkowych po zapłodnieniu naturalnym w porównaniu do ciąż dwukosmówkowych po zapłodnieniu pozaustrojowym ( $p = 0,047$ ).

Wielozmienna analiza regresji z uwzględnieniem różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów pomiędzy badanymi populacjami nie wykazała istotnego wpływu sposobu zapłodnienia na ryzyko występowania poszczególnych powikłań u bliźniąt. Jednakże

ryzyko wystąpienia SGA w ciążyach 2k-2o po zapłodnieniu naturalnym było większe w porównaniu do ciąży po zapłodnieniu pozaustrojowym i różnica ta pozostała bliska poziomu istotności statystycznej z CI = [0,229-0,992] i p = 0,0576. Ryzyko wystąpienia zgonów noworodków pozostało natomiast większe w grupie ciąży po zapłodnieniu pozaustrojowym z CI = [0,784-23,805] i p = 0,0964. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli XXXVII.

*Tabela XXXVII SGA i stan noworodków z ciąży dwukosmówkowych w odniesieniu do liczby noworodków z uwzględnieniem wieku i rodności matek*

Rodzaj powikłania	OR	95% CI	p
Apgar poniżej 7 punktów w 1 minucie po porodzie	0,825	0,382-1,684	0,6086
Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie po porodzie	1,127	0,326-3,483	0,8402
Zgony noworodków przed zakończeniem okresu hospitalizacji	4,051	0,784-23,805	0,0964
SGA	0,494	0,229-0,992	0,0576
LBW	1,082	0,666-1,750	0,748
VLBW	1,220	0,446-3,164	0,6877

U 24 spośród 298 bliźniąt pochodzących z ciąży dwukosmówkowych powstałych w wyniku zapłodnienia naturalnego oraz także u 5 spośród 110 bliźniąt pochodzących z ciąży dwukosmówkowych powstałych w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego nie udało się uzyskać wyniku gazometrii krwi pępowinowej pobranej bezpośrednio po porodzie, co zmniejszyło liczebność analizowanych grup noworodków do odpowiednio 274 i 105. Dostępne wyniki podano analizie statystycznej i przedstawiono w tabeli XXXVIII.

*Tabela XXXVIII pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąż dwukosmówkowych w odniesieniu do liczby noworodków*

Rodzaj powikłania	Noworodki z ciąż bliźniaczych 2k-2o po zapłodnieniu naturalnym, n = 274	Noworodki z ciąż bliźniaczych 2k-2o po zapłodnieniu pozaustrojowym, n = 105	p
pH poniżej 7,2	18 (6,6%)	4 (3,8%)	0,304**

*\*\*test dokładny Fishera*

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania nieprawidłowej wartości pH krwi pępowinowej pomiędzy bliźniętami z ciąż dwukosmówkowych po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym.

Wielozmienna analiza regresji z uwzględnieniem różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów pomiędzy badanymi populacjami również nie wykazała istotnego wpływu sposobu zapłodnienia na ryzyko występowania nieprawidłowych wartości pH (poniżej 7,2) krwi pępowinowej noworodków. Wyniki zawiera tabela XXXIX.

*Tabela XXXIX pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąż dwukosmówkowych w odniesieniu do liczby noworodków z uwzględnieniem wieku i rodności matek*

Rodzaj powikłania	OR	95% CI	p
pH poniżej 7,2	0,852	0,228-2,592	0,7917

## 5 Dyskusja

Wysoki koszt procedury IVF-ET sprawia, że w celu zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ciąży pary często decydują się na transfer dwóch lub w większej liczby zarodków. W związku z tym w ciągu ostatnich lat znacząco wzrosła liczba ciąż mnogich. Ciąże bliźniacze w porównaniu do ciąż jedнопłodowych wiążą się z częstszym występowaniem powikłań w okresie ciąży i porodu, takich jak: IUGR, przedwczesne odpływanie płynu owodniowego, poród przedwczesny, cukrzyca ciążowa, wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych, nadciśnienie ciążowe czy niedokrwistość. Częstość wad wrodzonych jest również większa w przypadku ciąż mnogich, w szczególności jednokosmówkowych.

Wpływ stosowania technik wspomaganego rozrodu na wzrost ryzyka powikłań w ciążach bliźniaczych jest wciąż przedmiotem dyskusji. Wiele badań kohortowych poświęconych rozstrzygnięciu tej kwestii przyniosło sprzeczne rezultaty. Część autorów wykazała większy odsetek powikłań maczynych lub płodowych [54, 55, 56, 57] w ciążach bliźniaczych powstałych w wyniku stosowania technik wspomaganego rozrodu, podczas gdy inni stwierdzili brak wpływu sposobu zapłodnienia na przebieg ciąż i stan noworodków lub wręcz lepsze wyniki położnicze w ciążach bliźniaczych powstałych w wyniku ART [58, 59, 60, 61]. Co więcej, dostępne w literaturze metaanalizy okazały się również niespójne [62, 63].

Sugeruje się, że sama niepłodność może mieć istotny wpływ na wyniki położnicze. Różnego rodzaju zabiegi wewnątrzmaciczne stosowane w celu diagnostyki i leczenia niepłodności wiążą się z ryzykiem uszkodzenia endometrium, co z kolei może zwiększać odsetek nieprawidłowych implantacji łożyska. Poddanie kobiet indukcji owulacji wiąże się z kolei z ryzykiem poważnych powikłań ogólnoustrojowych u matek wskutek zespołu hiperstymulacji jajników, co może mieć istotny wpływ na rozwój ciąży szczególnie w pierwszym trymestrze [64].

W literaturze dostępnych jest kilka badań kohortowych porównujących wpływ sposobu zapłodnienia na przebieg ciąż i stan urodzeniowy bliźniąt. A. Pinborg i A. Loft w badaniu obejmującym 233 ciążę bliźniacze po IVF/ICSI i 566 ciąż bliźniaczych powstałych w wyniku zapłodnienia naturalnego lub OI nie obserwowaly różnic w częstości występowania nadciśnienia ciążowego, cukrzycy ciążowej, LBW, VLBW, porodów przedwczesnych

i zgonów noworodków [58]. Również B. Luke i M. Brown w badaniu porównującym 720 ciąż bliźniaczych powstałych samoistnie i 228 ciąż powstałych w wyniku ART, bez uwzględnienia rodzaju stosowanej techniki wspomaganego rozrodu, nie obserwowali różnic w częstości występowania PROM, SGA, LBW, VLBW i stanu przedrzucawkowego pomiędzy porównywanymi populacjami [60]. Natomiast Boulet i Schieve przeanalizowały częstość powikłań wśród 1446 ciąż bliźniaczych powstałych w wyniku ART i 2792 powstałych naturalnie stwierdzając niższe ryzyko porodów bardzo przedwczesnych, VLBW, oraz zgonów noworodków w grupie ciąż powstałych w wyniku stosowania technik wspomaganego rozrodu [61].

Żadna z powyższych prac nie uwzględniała jednak udziału ciąż jednokosmówkowych w porównywanych populacjach.

Część naukowców w celu wyeliminowania wpływu jedno i dwukosmówkowości na przebieg ciąż i stan noworodków ograniczyło badane populacje do ciąż dwuzygotycznych, analizując częstość powikłań matczynych i płodowych jedynie wśród par bliźniąt różnej płci.

Michelle Hansen i Lyn Colvin w badaniu porównującym 1240 powstałych samoistnie i 700 powstałych w wyniku ART (w tym IVF, ICSI i GIFT) par bliźniąt różnej płci zaobserwowały większą częstość występowania porodów przedwczesnych, zgonów okołoporodowych i małej masy urodzeniowej w ciążach bliźniaczych powstałych w wyniku technik wspomaganego rozrodu [54]. Natomiast Kallen i Finnstrom porównując 1545 powstałych w wyniku IVF i 8675 powstałych naturalnie par bliźniąt różnej płci nie obserwowali większej częstości występowania LBW w grupie ART stwierdzili natomiast większy odsetek porodów przedwczesnych w ciążach bliźniaczych po IVF-ET [56]. Z kolei Cornelis Lambalk i Marcel van Hooff porównali 613 powstałych naturalnie i 480 powstałych w wyniku ART (w tym IVF i OI) par bliźniąt różnej płci i stwierdzili krótszy o średnio 3,5 dnia czas trwania ciąży, mniejszą średnią liczbę punktów w skali Apgar i większy odsetek zgonów okołoporodowych w grupie ART. Nie stwierdzili natomiast różnic w częstości występowania wad wrodzonych oraz porodów przedwczesnych przed 29 tygodniem ciąży (t.c.), pomiędzy porównywanymi populacjami [57].

Nie jest do końca jasne czy wyniki tych analiz można ekstrapolować na wszystkie ciążę dwuzygotyczne, w tym pary bliźniąt tej samej płci. Część dostępnych w literaturze prac sugeruje, że płeć płodów może mieć istotny wpływ na wyniki położnicze [65, 66, 67].

Ponadto utożsamianie różnopłciowości bliźniąt z ich dwuzygotycznością, a tym bardziej dwukosmówkowością, budzi wątpliwości. W literaturze opisano bowiem przypadki bliźniąt dwuzygotycznych, jednokosmówkowych [68, 69, 70, 71]. Wydaje się zatem, że jedynie badania histopatologiczne łożysk oraz ocena ultrasonograficzna ciąży w pierwszym trymestrze powinny być brane pod uwagę w ustalaniu rodzaju kosmówkowości.

Dostępne są dwie metaanalizy porównujące częstość powikłań matczynych i płodowych w ciążach bliźniaczych powstałych w wyniku technik wspomaganego rozrodu oraz powstałych naturalnie. W 2004 r. S. McDonald i K. Murphy w metaanalizie obejmującej 8 prac kohortowych porównujących ciążę bliźniacze powstałe w wyniku IVF-ET z ciążami bliźniaczymi powstałymi w sposób naturalny wykazały brak różnic pomiędzy porównywanymi typami ciąż w częstości występowania porodów przedwczesnych przed 32 t.c., częstości PROM, SGA, LBW, VLBW, wad wrodzonych, cukrzycy ciążowej i stanu przedrzucawkowego [62]. Ten sam zespół 6 lat później w metaanalizie obejmującej 12 prac kohortowych porównujących ciążę bliźniacze powstałe w wyniku IVF-ET z ciążami bliźniaczymi powstałymi w sposób naturalny wykazał częstsze występowanie porodów przedwczesnych przed 32 t.c. i małej masy urodzeniowej w grupie ciąż powstałych w wyniku technik wspomaganego rozrodu. Badacze nie stwierdzili natomiast różnic w częstości występowania sFGR, bardzo małej i skrajnie małej masy urodzeniowej oraz czasie trwania ciąży pomiędzy porównywanymi populacjami [63].

Powyższe publikacje nie uwzględniają udziału ciąż jedno i dwukosmówkowych w porównywanych populacjach, co może mieć istotny wpływ na wyniki analiz, w szczególności w odniesieniu do powikłań płodowych. Łożyska jednokosmówkowe choć wydają się nie wpływać na częstość powikłań matczynych, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem powikłań u płodów takich jak IUGR, rozbieżne wzrastanie płodów, czy porody przedwczesne [72, 73].

W prezentowanej pracy dokonano analizy częstości występowania powikłań w ciążach bliźniaczych powstałych w wyniku IVF-ET oraz w ciążach bliźniaczych powstałych samoistnie zarówno w populacji ogólnej (tj. bez uwzględniania rodzaju kosmówkowości) jak i w populacji ciąż dwukosmówkowych w celu ustalenia niezależnego wpływu stosowania technik wspomaganego rozrodu na przebieg ciąż bliźniaczych.

## 5.1 Powikłania u ciężarnych

W badaniach własnych spośród powikłań matczynych w populacji ogólnej (tj. bez uwzględniania rodzaju kosmówkowości badanych cięż) jedynie cholestaza występowała istotnie częściej w grupie ciężarnych po zapłodnieniu pozaustrojowym w porównaniu do ciężarnych po zapłodnieniu naturalnym (7% vs. 1,5%) ( $p = 0,044$ ). Obserwowano także nieco częstsze występowanie cukrzycy ciążowej w tej grupie (17,5% vs. 9,4%), jednakże różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ( $p = 0,085$ ).

W odniesieniu do pozostałych powikłań takich jak nadciśnienie ciążowe, małopłytkowość czy niedokrwistość nie stwierdzono różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupą cięż po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym.

Ograniczenie badanych grup do cięż wyłącznie dwukosmówkowych wpłynęło w pewnym stopniu na wyniki badań. W dalszym ciągu w grupie cięż po zapłodnieniu pozaustrojowym częściej występowała cholestaza (7,3% vs. 2%) i cukrzyca ciążowa (16,4% vs. 10,7%). Nie wykazano jednak istotności statystycznej powyższych różnic ( $p = 0,086$  dla cholestazy i  $p = 0,277$  dla cukrzycy), co może być częściowo spowodowane zmniejszoną liczebnością grup.

Po uwzględnieniu różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów nie stwierdzono różnic w ryzyku występowania poszczególnych powikłań matczynych w tym także cukrzycy i cholestazy ciężarnych pomiędzy ciążami powstałymi w sposób naturalny oraz w wyniku IVF-ET zarówno w populacji ogólnej jak i w populacji cięż dwukosmówkowych. Należy przy tym podkreślić, że kobiety w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym były istotnie starsze ( $p < 0,001$  dla populacji ogólnej i  $p = 0,0035$  dla populacji cięż dwukosmówkowych-dwuowodniowych) oraz istotnie częściej były to pierwiastki ( $p < 0,001$  dla populacji ogólnej i  $p < 0,001$  dla populacji cięż dwukosmówkowych-dwuowodniowych).

Y. Daniel i Y. Ochshorn w badaniu kohortowym nie uwzględniającym różnic w rodzaju kosmówkowości cięż, wieku matek i liczbie przebytych porodów pomiędzy badanymi populacjami stwierdzili większą częstość występowania nadciśnienia ciążowego wśród kobiet w ciążach bliźniaczych powstałych w wyniku stosowania technik wspomaganego rozrodu w porównaniu do ciężarnych po zapłodnieniu naturalnym [74]. Z kolei A. Gocmen i S. Guven w pracy, w której również nie uwzględnili różnic w wieku matek, liczbie przebytych porodów

i kosmówkowości porównywanych ciąży, stwierdzili częstsze występowanie niedokrwistości u kobiet w ciążach bliźniaczych po IVF-ET w porównaniu do ciężarnych w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie [75]. W badaniach własnych takich różnic nie obserwowano.

Alder-Levy i Lunefeld w badaniu kohortowym bez uwzględnienia rodzaju kosmówkowości, wieku matek i rodności zauważyli częstsze występowanie nadciśnienia ciążowego i cukrzycy ciążowej w grupie ciężarnych po zapłodnieniu pozaustrojowym, jednakże różnica ta przestała być istotna w odniesieniu do nadciśnienia po uwzględnieniu różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów w porównywanych grupach [76]. Pinborg i Loft, w badaniu uwzględniającym wiek matek i liczbę przebytych porodów, lecz nie uwzględniającym kosmówkowości nie wykazały różnic w częstości występowania nadciśnienia i cukrzycy ciążowej pomiędzy ciążami bliźniaczymi powstałymi po IVF-ET oraz w sposób naturalny [58]. Podobnie McDonald i Murphy w metaanalizie obejmującej 8 prac uwzględniającej różnice w wieku matek, ale nieuwzględniającej liczby przebytych porodów ani rodzaju kosmówkowości także nie wykazały wpływu sposobu zapłodnienia na ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej i stanu przedrzucawkowego [62].

Nie znaleziono żadnej pracy porównującej wpływ stosowania technik wspomaganego rozrodu na częstość występowania cholestazy i małopłytkowości w ciążach bliźniaczych bez określania rodzaju kosmówkowości. W literaturze brak jest też metaanaliz porównujących częstość występowania powikłań matczyńskich w ciążach bliźniaczych dwukosmówkowych po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym.

Autorzy prac kohortowych porównujących częstość występowania powikłań matczyńskich w tych ciążach nie wykazali wpływu sposobu zapłodnienia na częstość występowania powikłań takich jak nadciśnienie ciążowe [18, 77, 78, 79, 80, 81], cukrzyca ciążowa [18, 77, 79, 81], niedokrwistość [77] czy cholestaza ciężarnych [18] po uwzględnieniu różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów pomiędzy porównywanymi grupami. Nie znaleziono natomiast prac porównujących częstość występowania małopłytkowości w ciążach bliźniaczych dwukosmówkowych.

Wydaje się zatem, że większe ryzyko pojawienia się niektórych powikłań matczyńskich w grupie kobiet po IVF-ET w porównaniu do kobiet w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie wynika przede wszystkim z bardziej zaawansowanego wieku matek i mniejszej



liczby przebytych przez nie porodów, a nie ze sposobu zapłodnienia.

## 5.2 Powikłania płodowe

W prezentowanej pracy, w populacji ogólnej, zaobserwowano istotnie częstsze występowanie płodów mniejszych w stosunku do wieku ciążowego dotyczące co najmniej jednego z bliźniąt w ciążach powstałych naturalnie, w porównaniu do ciąż po IVF-ET ( $p = 0,043$ ). Różnica ta stała się jeszcze większa, gdy porównano liczbę bliźniąt SGA w odniesieniu do liczby noworodków pochodzących z ciąż bliźniaczych po zapłodnieniu samoistnym i pozaustrojowym ( $p = 0,027$ ). Uwzględnienie różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów pomiędzy porównywanymi typami ciąż wpłynęło w niewielkim stopniu na wyniki analiz (odpowiednio: CI = [0,208-1,019],  $p = 0,0662$  i CI = [0,229-0,950],  $p = 0,0446$ ). Podobne wyniki w badaniu kohortowym obejmującym 558 ciąż bliźniaczych powstałych w wyniku IVF i 3693 ciąż powstałe naturalnie uzyskali Adler-Levy i Lunefeld [76]. Różnic pomiędzy porównywanymi populacjami w częstości występowania SGA nie stwierdzili natomiast Lambalk i van Hooff w badaniu kohortowym [57] oraz McDonald i Murphy w metaanalizie obejmującej 8 prac [62].

W odniesieniu do pozostałych powikłań takich jak: poród przedwczesny, poród bardzo przedwczesny, PROM, rozbieżny wzrost płodów, wady wrodzone, sFGR, w badaniach własnych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W dwóch dostępnych metaanalizach porównujących częstość powikłań u bliźniąt powstałych w sposób naturalny i w wyniku IVF-ET, bez uwzględnienia rodzaju kosmówkowości, McDonald i Murphy nie wykazały różnic w częstości występowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych [62] oraz sFGR [63] pomiędzy porównywanymi grupami ciąż. Pewne rozbieżności dotyczyły częstości występowania porodów przedwczesnych. Pierwsza metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania porodów przedwczesnych przed 32 t.c., natomiast kolejna obejmująca 12 badań wykazała ich częstsze występowanie w grupie ciąż po zapłodnieniu pozaustrojowym [63]. Z kolei w badaniach kohortowych nie uwzględniających rodzaju kosmówkowości ciąż część autorów wykazała brak różnic w częstości występowania porodów przedwczesnych między ciążami powstałymi naturalnie a ciążami po IVF-ET [58], część z kolei stwierdziła mniejsze ryzyko

porodów bardzo przedwczesnych w grupie ciąż powstałych w wyniku stosowania technik wspomaganego rozrodu [61]. Co więcej badania kohortowe obejmujące jedynie pary bliźniąt różnej płci też wykazały sprzeczne rezultaty. Jedni autorzy nie obserwowali różnic w częstości występowania porodów przedwczesnych pomiędzy badanymi grupami [57], podczas gdy inni obserwowali większą częstość występowania porodów przedwczesnych w ciążach bliźniaczych powstałych w wyniku technik wspomaganego rozrodu [54, 56].

Wyniki badań różnych autorów porównujących częstość występowania takich powikłań jak wady wrodzone czy rozbieżne wzrastanie płodów są natomiast zgodne i nie wskazują na ich większy odsetek w żadnej z analizowanych grup [57, 76, 82, 83].

Po ograniczeniu badanej populacji do ciąż wyłącznie dwukosmówkowych w prezentowanej pracy w dalszym ciągu obserwowano częstsze występowanie SGA u przynajmniej jednego z bliźniąt w ciążach powstałych w sposób naturalny (30,2% vs. 18,2%,  $p = 0,086$ ). Różnica ta stała się istotna, gdy porównano częstość występowania płodów SGA w ciążach bliźniaczych po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym w odniesieniu do liczby noworodków pochodzących z tych ciąż ( $p = 0,047$ ). Uwzględnienie różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów pomiędzy porównywanymi grupami wpłynęło w niewielkim stopniu na wyniki analizy (odpowiednio: CI = [0,202-1,051],  $p = 0,0764$  i CI = [0,229-0,992],  $p = 0,0576$ ).

Uzyskane w badaniach własnych wyniki są odmienne od doniesień innych autorów, którzy nie stwierdzili różnic w częstości SGA pomiędzy bliźniętami dwukosmówkowymi pochodzącymi z ciąż po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym [18, 78]. Nie jest jasne co było przyczyną obserwowanych różnic. Częściowo większy odsetek bliźniąt małych w stosunku do wieku ciążowego w ciążach powstałych naturalnie, w porównaniu do ciąż po IVF-ET mógł wynikać z niedokładnie oszacowanego wieku ciążowego, ponieważ część pacjentek nie była w stanie podać daty ostatniej miesiączki. W tych przypadkach wiek ciążowy był ustalany na podstawie badania ultrasonograficznego w I trymestrze ciąży w oparciu o CRL większego z bliźniąt [20]. W przypadku ciąż po IVF ustalenie terminu porodu jest bardziej precyzyjne, gdyż znana jest dokładna data transferu. Część przypadków SGA w ciążach powstałych samoistnie mogła też wynikać ze zjawiska superfetacji, choć występuje ono rzadko, bo w ok. 3% ciąż bliźniaczych.

W prezentowanej pracy nie stwierdzono natomiast różnic w częstości występowania pozostałych powikłań takich jak: PROM, sFGR, rozbieżne wzrastanie płodów, wady wrodzone, poród przedwczesny i bardzo przedwczesny pomiędzy ciążami bliźniaczymi dwukosmówkowymi powstałymi po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym.

Większość autorów także nie wykazała wpływu sposobu zapłodnienia na częstość występowania PROM [77, 78, 79, 80, 84], wad wrodzonych [18, 78, 79, 80, 84], sFGR [78, 84], porodów przedwczesnych [77, 78, 80, 84], czy rozbieżnego wzrastania płodów [78, 79, 80, 81] w ciążach bliźniaczych dwukosmówkowych. Jedynie Cuifang Fan i Yanmei Sun donieśli, że w ich materiale cięższe bliźniacze dwukosmówkowe powstałe samoistnie cechowały się istotnie statystycznie częstszym występowaniem rozbieżnego wzrastania płodów z szacowaną różnicą mas  $> 20\%$  w porównaniu do bliźniąt po zapłodnieniu pozaustrojowym [77]. Z kolei A. Moini i M. Shiva stwierdzili częstsze występowanie porodów bardzo przedwczesnych w grupie ciąż bliźniaczych dwukosmówkowych-dwuowodniowych po IVF-ET [79].

### 5.3 Stan noworodków

W badaniach własnych w populacji ogólnej nie wykazano różnic w częstości występowania LBW i VLBW, małej liczbie punktów w skali Apgar w 1 i 5 minucie po porodzie, małej wartości pH krwi pępowinowej u co najmniej jednego jak i obu noworodków ani też w częstości zgonów przynajmniej jednego z bliźniąt przed zakończeniem okresu hospitalizacji pomiędzy ciążami po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym. Uwzględnienie różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów w porównywanych grupach nie wpłynęło na wyniki analiz.

Dostępne w literaturze wyniki badań innych autorów porównujących stan noworodków pochodzących z ciąż bliźniaczych po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym bez uwzględniania rodzaju ich kosmówkowości są niejednoznaczne. Część badaczy nie wykazała różnic w częstości występowania LBW [56, 58, 60, 62, 85], VLBW [58, 60, 62, 63, 85], małej średniej wartości pH krwi pępowinowej [85], małej średniej liczbie przyznanych punktów w skali Apgar w 1 i 5 minucie po porodzie [75, 85] oraz w częstości zgonów noworodków [58] pomiędzy porównywanymi grupami. Inni autorzy wykazali natomiast częstsze występowanie oceny w skali Apgar poniżej 7 punktów u jednego z bliźniąt w 1 i 5 minucie po

urodzeniu [76], częstsze występowanie LBW [54, 63] oraz zgonów noworodków [54, 57] w grupie ciąż po zapłodnieniu pozaustrojowym. Niektórzy donieśli o rzadszym występowaniu VLBW i zgonów noworodków w grupie bliźniąt powstałych w wyniku IVF-ET [61].

W badaniach własnych po ograniczeniu badanej populacji do ciąż wyłącznie dwukosmówkowych zaobserwowano nieco częstsze występowanie zgonów po porodzie w przeliczeniu na liczbę noworodków wśród dzieci pochodzących z ciąż powstałych w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego w porównaniu do ciąż powstałych naturalnie (1% vs. 3,6%,  $p = 0,088$ ), jednakże różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Uwzględnienie różnic w wieku matek i liczbie przebytych przez nie porodów wpłynęło w niewielkim stopniu na wyniki analiz (CI = [0,784-23,805],  $p = 0,0964$ ). Nie obserwowano natomiast różnic w częstości występowania LBW i VLBW, częstości oceny noworodków na  $< 7$  punktów w skali Apgar w 1 i 5 minucie po porodzie, czy też małej wartości pH krwi pępowinowej u co najmniej jednego jak i obu noworodków pomiędzy ciążami dwukosmówkowymi po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym.

Większość autorów również nie obserwowała istotnego wpływu sposobu zapłodnienia na częstość występowania LBW [18, 78], VLBW [18, 77, 78, 80], czy częstość zgonów noworodków [18, 77, 78, 80, 84] pochodzących z ciąż bliźniaczych dwukosmówkowych. Nie obserwowali oni też różnic w częstości występowania małej liczby punktów w skali Apgar w 1 i 5 minucie wśród bliźniąt pochodzących z ciąż dwukosmówkowych-dwuowodniowych po zapłodnieniu naturalnym lub pozaustrojowym [18, 77, 78, 80, 81, 84].

Jedynie A. Moini i M. Shiva stwierdzili częstsze występowanie VLBW, ELBW, zgonów okołoporodowych i małej (tj.  $< 5$ ) liczby punktów w skali Apgar w 1 i 5 minucie po urodzeniu u drugiego bliźniaka w grupie ciąż dwukosmówkowych po zapłodnieniu pozaustrojowym. Należy przy tym wspomnieć, że w badanej przez nich populacji częstość porodów bardzo przedwczesnych w grupie ciąż dwukosmówkowych-dwuowodniowych po IVF-ET była także większa [79].

W literaturze znaleziono opis jednego badania porównującego częstość występowania małej ( $< 7,1$ ) wartości pH krwi pępowinowej pomiędzy ciążami dwukosmówkowymi po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym, w którym także nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami ciąż [81].

#### 5.4 Czas zakończenia ciąży

W badaniach własnych w populacji ogólnej średni czas zakończenia ciąży bliźniaczych powstałych w sposób naturalny oraz w wyniku IVF-ET był podobny i wynosił odpowiednio 34,6 tygodnia vs. 34,4 tygodnia, co nie stanowiło różnicy istotnej statystycznie.

S. McDonald i K. Murphy w metaanalizie obejmującej 12 prac bez uwzględnienia rodzaju kosmówkowości również nie stwierdziły różnic w czasie trwania ciąży bliźniaczych po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym [63].

W prezentowanej pracy ciąży bliźniacze dwukosmówkowe po zapłodnieniu pozaustrojowym trwały średnio o 0,6 tygodnia (tj. ok 4 dni) krócej w porównaniu do ciąży bliźniaczych powstałych naturalnie, co stanowiło różnicę istotną statystycznie.

A. Moini i M. Shiva również zaobserwowali krótszy o 0,7 tygodnia czas trwania ciąży dwukosmówkowych po zapłodnieniu pozaustrojowym w porównaniu do ciąży powstałych naturalnie, co także stanowiło różnicę istotną statystycznie [79]. Istotnych statystycznie różnic w czasie trwania ciąży dwukosmówkowych po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym nie stwierdzili natomiast inni autorzy [77, 78, 80, 81, 84].

#### 5.5 Podsumowanie

W badaniach własnych nie wykazano większej częstości występowania powikłań płodowych, w tym także porodów przedwczesnych, w grupie ciąży po IVF-ET w porównaniu do ciąży powstałych naturalnie. Wyniki te są zbieżne z większością prac innych autorów opublikowanych po 2010 r. obejmujących głównie ciąży dwukosmówkowe. W pracach starszych, w tym także w metaanalizach uwzględniających różnice w wieku matek i liczbie przebytych porodów pomiędzy porównywanymi populacjami oraz w pojedynczych nowszych pracach stwierdzano większą częstość występowania porodów przedwczesnych w ciążach po IVF-ET w porównaniu do ciąży powstałych naturalnie. Nie jest do końca jasne, co było przyczyną obserwowanych rozbieżności. Być może rozwój technik wspomaganego rozrodu na przestrzeni lat przyczynił się do poprawy wyników położniczych w tych ciążach. Wydaje się, że w celu ostatecznego rozstrzygnięcia tej kwestii konieczne jest przeprowadzenie dużych badań, takich jak metaanalizy, w grupie ciąży dwukosmówkowych powstałych po 2010 r.

Niektórzy autorzy zaobserwowali istotnie częstsze występowanie zgonów okołoporodowych, LBW, VLBW oraz niższej punktacji w skali Apgar u noworodków w grupie ciąż po zapłodnieniu pozaustrojowym. Wynikało ono najprawdopodobniej z większego odsetka porodów przedwczesnych, który także był stwierdzany w grupie ciąż po IVF-ET w badanych przez nich populacjach. Z kolei w badaniach własnych w populacji ogólnej nie wykazano istotnego wpływu sposobu zapłodnienia na stan urodzeniowy bliźniąt. Po wyłączeniu z badania ciąż jednokosmówkowych zaobserwowano nieco częstsze występowanie zgonów wśród noworodków pochodzących z ciąż po zapłodnieniu pozaustrojowym, jednakże różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, a uwzględnienie różnic w wieku matek i liczbie przebytych przez nie porodów wpłynęło w niewielkim stopniu na wyniki analiz. W związku z uzyskanymi wynikami należy sądzić że zapłodnienie pozaustrojowe nie wpływa na stan urodzeniowy bliźniąt.

Częstsze występowanie niektórych powikłań matczynych w grupie po ART wynika raczej z bardziej zaawansowanego wieku matek w tych ciążach i większego odsetka pierwiastek, niż ze sposobu zapłodnienia. Wydaje się, że samo zapłodnienie pozaustrojowe nie zwiększa ryzyka powikłań zarówno u matek jak i płodów.

Jak wykazał Klemetti w 2016 r., w dużym badaniu obejmującym 228348 ciężarnych, zaawansowany wiek matek zwłaszcza rodzących po raz pierwszy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania powikłań takich jak cukrzyca ciążowa, nadciśnienie ciążowe czy stan przedrzucawkowy. Jedynie niedokrwistość wydaje się występować częściej u matek młodszych, zwłaszcza nastoletnich. Ciąża w późniejszym wieku wiąże się ponadto ze zwiększonym ryzykiem występowania powikłań płodowych, w szczególności zgonów okołoporodowych, które zdarzają się dwukrotnie częściej w grupie kobiet po 40 r.ż., w porównaniu do matek w grupie wiekowej między 20 a 29 r.ż. [86]. Dodatkowo jak wykazała B. Luke w badaniu kohortowym w ciążach bliźniaczych ryzyko stanu przedrzucawkowego, przedwczesnego odpływania wód płodowych i małej masy urodzeniowej noworodka jest istotnie większe w grupie pierwiastek w porównaniu do wieloródek [60]. Wzmoczonego nadzoru wymagają zatem ciąża u kobiet starszych zwłaszcza rodzących po raz pierwszy niezależnie od metody zapłodnienia.

## 6 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

1. Najczęstsze powikłania matczyne u kobiet w ciążach bliźniaczych po zapłodnieniu pozaustrojowym i w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie są podobne i dotyczą występowania: cukrzycy ciążowej, niedokrwistości, nadciśnienia ciążowego i stanu przedrzucawkowego, cholestazy ciążowej oraz małopłytkowości.
2. U ciężarnych w ciążach bliźniaczych po IVF-ET częściej stwierdza się w cholestazę ciążową w porównaniu do kobiet u których ciąża bliźniacza powstała w sposób naturalny.
3. Najczęstsze powikłania płodowe w ciążach bliźniaczych po zapłodnieniu pozaustrojowym i w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie są podobne i dotyczą występowania: płodów małych w odniesieniu do wieku ciążowego, porodów przedwczesnych i bardzo przedwczesnych, przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego, rozbieżnego wzrastania płodów, wad wrodzonych i selektywnego ograniczenia wzrastania jednego z bliźniąt.
4. W ciążach bliźniaczych zarówno po zapłodnieniu pozaustrojowym jak i naturalnym częstość występowania powikłań płodowych jest podobna z wyjątkiem większej częstości pojawiania się SGA w grupie ciąż powstałych naturalnie.
5. Stan urodzeniowy bliźniąt z ciąż powstałych po IVF-ET nie różni się istotnie od stanu urodzeniowego bliźniąt powstałych naturalnie.
6. Średni czas trwania ciąż bliźniaczych po zapłodnieniu pozaustrojowym i naturalnym jest podobny, choć w przypadku ciąż bliźniaczych dwukosmówkowych jest on o kilka dni krótszy w ciążach po IVF-ET niż w powstałych naturalnie.

## 7 Piśmiennictwo

- [1] Jauniaux E, Rizk B, redaktorzy. *Pregnancy After Reproductive Technology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2012.
- [2] Moore W. *The Knife Man*. London: BantamPress; 2005.
- [3] Young PE, Egan JE, Barlow JJ, Mulligan WJ. Reconstructive surgery for infertility at the Boston Hospital for Women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1970 Dec 1; 108(7):1092-7.
- [4] Mettler L, Giesel H, Semm K. Treatment of female infertility due to tubal obstruction by operative laparoscopy. *Fertility and Sterility*. 1979 Oct; 32(4):384-8.
- [5] Bavister BD. Early history of in vitro fertilization. *Reproduction*. 2002 Aug; 124(2):181-96.
- [6] Bartel H. *Embriologia: Podręcznik dla studentów*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007:77.
- [7] Jura Cz, Klag J, redaktorzy. *Podstawy embriologii zwierząt i człowieka*. Tom I. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2005:117-118.
- [8] Pez JP, Cohen J. Recherche d'une concordance entre l'échographie et l'observation par coelioscopie des follicules stimulés par les inducteurs de l'ovulation. 17<sup>o</sup> soirée gynéco-obstricale de St Maurice le 9.10.79. Milupa. Bagnolet; 1979.
- [9] Lenz S, Lauritsen JG. Ultrasonically guided percutaneous aspiration of human follicles under local anesthesia: a new method of collecting oocytes for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 1982 Dec; 38(6):673-7.
- [10] Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature*. 1983 Oct 20-26; 305(5936):707-9.
- [11] Evans J, Hannan NJ, Edgell TA, Vollenhoven BJ, Lutjen PJ, Osianlis T, et al. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. *Human reproduction update*. 2014 Nov-Dec; 20(6):808-21.



- [12] Van Steirteghem A. Celebrating ICSI's twentieth anniversary and the birth of more than 2.5 million children--the 'how, why, when and where'. *Human Reproduction*. 2012 Jan; 27(1):1-2.
- [13] Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992; 340(8810):17-8.
- [14] Corsello G1, Piro E. The world of twins: an update. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010 Oct; 23(sup3):59-62.
- [15] Khalli A, O'Brien P. Challenges of twin pregnancy. *British Journal of Midwifery*. 2007; 15(5):266-272.
- [16] Hall JG. Twinning. *Lancet*. 2003 Aug 30; 362(9385):735-43.
- [17] Malinowski W, Wasilewski B. Czynniki wpływające na powstawanie bliźniąt [Epidemiology of spontaneous dizygotic twinning]. *Ginekologia i Położnictwo*. 2014; 31(1):40-46.
- [18] Geisler ME, O'Mahony A, Meaney S, Waterstone JJ, O'Donoghue K. Obstetric and perinatal outcomes of twin pregnancies conceived following IVF/ICSI treatment compared with spontaneously conceived twin pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014 Oct; 181:78-83.
- [19] Collins J. Global epidemiology of multiple birth. *Reproductive biomedicine online*. 2007; 15(sup3):45-52.
- [20] Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG practice guidelines: the role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Feb; 47(2):247-63.
- [21] Kilby MD, Bricker L on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of monochorionic twin pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016; 124:e1–e45.
- [22] Stock S, Norman J. Preterm and term labour in multiple pregnancies. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010 Dec; 15(6):336-41.
- [23] Bręborowicz GH, Paszkowski T. *Medycyna matczyno-płodowa. Położnictwo tom II*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2012.

- [24] Luo ZC, Zhao YJ, Ouyang F, Yang ZJ, Guo YN, Zhang J. Diabetes and perinatal mortality in twin pregnancies. *PLOS ONE*. 2013 Sep 18; 8(9):e75354.
- [25] Luo ZC, Simonet F, Wei SQ, Xu H, Rey E, Fraser WD. Diabetes in pregnancy may differentially affect neonatal outcomes for twins and singletons. *Diabetic Medicine*. 2011 Sep; 28(9):1068-73.
- [26] Schwartz DB, Daoud Y, Zazula P, Goyert G, Bronsteen R, Wright D, Copes J. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999 Oct; 181(4):912-4.
- [27] Malik NN. Frequency of common maternal complications in third trimester of twin pregnancy. *Journal of Postgraduate Medical Institute (Peshawar-Pakistan)*. 2015; 28(4).
- [28] Olson-Chen C, Seligman NS. Hypertensive emergencies in pregnancy. *Critical care clinics*. 2016 Jan; 32(1):29-41.
- [29] Naderi S, Tsai SA, Khandelwal A. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Current atherosclerosis reports*. 2017 Mar; 19(3):15.
- [30] Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2015 Mar; 24(2):131-8.
- [31] Ganss R. Maternal Metabolism and Vascular Adaptation in Pregnancy: The PPAR Link. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017 Jan; 28(1):73-84.
- [32] Kosto A, Okby R, Levy M, Sergienko R, Sheiner E. The effect of maternal anemia on maternal and neonatal outcomes in twin pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; 29(14):2297-300.
- [33] Sułek K. *Problemy hematologiczne w położnictwie i ginekologii*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2015.
- [34] Kasai J, Aoki S, Kamiya N, Hasegawa Y, Kurasawa K, Takahashi T, et al. Clinical features of gestational thrombocytopenia difficult to differentiate from immune thrombocytopenia diagnosed during pregnancy. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015 Jan; 41(1):44-9.
- [35] Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *British Journal of Haematology*. 2012 Jul; 158(1):3-15.

- [36] Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1991 Dec 13; 42(3):211-5.
- [37] Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clinical science*. 2001 Apr; 100(4):363-9.
- [38] Raz Y, Lavie A, Vered Y, Goldiner I, Skornick-Rapaport A, Landsberg Asher Y, et al. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015 Sep; 213(3):395.e1-8.
- [39] Liu X, Landon MB, Chen Y, Cheng W. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; 29(13):2176-81.
- [40] Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003 Aug; 189(2):577-82.
- [41] Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current Researches in Anesthesia & Analgesia*. 1953 Jul-Aug; 32(4):260-7.
- [42] American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Use and abuse of the Apgar score. *Pediatrics* 1986 Dec; 78(6):1148-9.
- [43] Committee on Obstetric Practice American Academy of Pediatrics - Committee on Fetus and Newborn. Committee Opinion No. 644: The Apgar Score. *Obstetrics and Gynecology*. 2015 Oct; 126(4):e52-5.
- [44] Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstetrics and Gynecology*. 2014 Apr; 123(4):896-901.
- [45] Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2007 Nov; 92(6):F430-4.

- [46] Victory R, Penava D, Da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004 Dec; 191(6):2021-8.
- [47] Helwig JT, Parer JT, Kilpatrick SJ, Laros RK Jr. Umbilical cord blood acid-base state: what is normal? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1996 Jun; 174(6):1807-12; discussion 1812-4.
- [48] Thorp JA, Sampson JE, Parisi VM, Creasy RK. Routine umbilical cord blood gas determinations? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1989 Sep; 161(3):600-5.
- [49] Riley RJ, Johnson JW. Collecting and analyzing cord blood gases. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1993 Mar; 36(1):13-23.
- [50] Dickinson JE, Eriksen NL, Meyer BA, Parisi VM. The effect of preterm birth on umbilical cord blood gases. *Obstetrics and Gynecology*. 1992 Apr; 79(4):575-8.
- [51] Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012 Jun; 119(7):824-31.
- [52] Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 May 13; 340:c1471.
- [53] Tchamo ME, Prista A, Leandro CG. Low birth weight, very low birth weight and extremely low birth weight in African children aged between 0 and 5 years old: a systematic review. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2016 Aug; 7(4):408-15.
- [54] Hansen M, Colvin L, Petterson B, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Bower C. Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. *Human Reproduction*. 2009 Sep; 24(9):2321-31.
- [55] Morcel K, Lavoué V, Beuchée A, Le Lannou D, Poulain P, Pladys P. Perinatal morbidity and mortality in twin pregnancies with dichorionic placentas following assisted reproductive techniques or ovarian induction alone: a comparative study.

- European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology. 2010 Dec; 153(2):138-42.
- [56] Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Selected neonatal outcomes in dizygotic twins after IVF versus non-IVF pregnancies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010 May; 117(6):676-82.
- [57] Lambalk CB, van Hooff M. Natural versus induced twinning and pregnancy outcome: a Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries. *Fertility and Sterility*. 2001 Apr; 75(4):731-6.
- [58] Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Andersen AN. Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004 Jan; 83(1):75-84.
- [59] Huang CT, Au HK, Chien LW, Chang CW, Chien YY, Tzeng CR. Twin pregnancy outcome among cases of spontaneous conception, intrauterine insemination, and in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*. 2006 Oct; 86(4):1017-9.
- [60] Luke B, Brown MB, Nugent C, Gonzalez-Quintero VH, Witter FR, Newman RB. Risk factors for adverse outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. *Fertility and Sterility*. 2004 Feb; 81(2):315-9.
- [61] Boulet SL, Schieve LA, Nannini A, Ferre C, Devine O, Cohen B, et al. Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study. *Human Reproduction*. 2008 Aug; 23(8):1941-8.
- [62] McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005 Jul; 193(1):141-52.
- [63] McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2009 Oct; 146(2):138-48.

- [64] Jauniaux E, Ben-Ami I, Maymon R. Do assisted-reproduction twin pregnancies require additional antenatal care? *Reproductive biomedicine online*. 2013 Feb; 26(2):107-19.
- [65] Liu Y, Li G, Zhang W. Effect of fetal gender on pregnancy outcomes in Northern China. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017 Apr; 30(7):858-863.
- [66] Di Renzo GC, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli AM. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gender Medicine*. 2007 Mar; 4(1):19-30.
- [67] Challis JI, Newnham J, Petraglia F, Yeganegi M, Bocking A. Fetal sex and preterm birth. *Placenta*. 2013 Feb; 34(2):95-9.
- [68] Souter VL, Kapur RP, Nyholt DR, Skogerboe K, Myerson D, Ton CC, et al. A report of dizygous monochorionic twins. *The New England Journal of Medicine*. 2003 Jul 10; 349(2):154-8.
- [69] Fumoto S, Hosoi K, Ohnishi H, Hoshina H, Yan K, Saji H, et al. Chimerism of buccal membrane cells in a monochorionic dizygotic twin. *Pediatrics*. 2014 Apr; 133(4):e1097-100.
- [70] Kanda T1, Ogawa M, Sato K. Confined blood chimerism in monochorionic dizygotic twins conceived spontaneously. *AJP Reports*. 2013 May; 3(1):33-6.
- [71] Williams CA, Wallace MR, Drury KC, Kipersztok S, Edwards RK, Williams RS, et al. Blood lymphocyte chimerism associated with IVF and monochorionic dizygous twinning: case report. *Human Reproduction*. 2004 Dec; 19(12):2816-21. Epub 2004 Sep 16.
- [72] Leduc L, Takser L, Rinfret D. Persistence of adverse obstetric and neonatal outcomes in monochorionic twins after exclusion of disorders unique to monochorionic placentation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005 Nov; 193(5):1670-5.
- [73] Penava D1, Natale R. An association of chorionicity with preterm twin birth. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2004 Jun; 26(6):571-4.
- [74] 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. *Fertility and sterility*. 2000 Oct; 74(4):683-9.
- [75] Göçmen A, Güven Ş, Bağcı S, Çekmez Y, Şanlıkan F. Comparison of maternal and fetal outcomes of IVF and spontaneously conceived twin pregnancies: three year experience of a tertiary hospital. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015 Apr 15; 8(4):6272-6.
- [76] Adler-Levy Y, Lunenfeld E, Levy A. Lunefeld. Obstetric outcome of twin pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2007 Aug; 133(2):173-8.
- [77] Fan C, Sun Y, Yang J, Ye J, Wang S. Maternal and neonatal outcomes in dichorionic twin pregnancies following IVF treatment: a hospital-based comparative study. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2013 Sep 15; 6(10):2199-207.
- [78] Mohammed ABF, Abdel-Maaboud M. Obstetric and neonatal outcomes of IVF versus spontaneously conceived dichorionic twins. *Middle East Fertility Society Journal*. 2012; 17(4):231-235.
- [79] Moini A, Shiva M, Arabipoor A, Hosseini R, Chehrazi M, Sadeghi M. Obstetric and neonatal outcomes of twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology compared with twin pregnancies conceived spontaneously: a prospective follow-up study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2012 Nov; 165(1):29-32.
- [80] Yang H, Choi YS, Nam KH, Kwon JY, Park YW, Kim YH. Obstetric and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus in-vitro fertilization. *Twin Research and Human Genetics*. 2011 Feb; 14(1):98-103.
- [81] Suzuki S, Miyake H. Perinatal outcomes of elderly primiparous dichorionic twin pregnancies conceived by in vitro fertilization compared with those conceived spontaneously. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2010 Jan; 281(1):87-90.
- [82] 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003 Aug; 189(2):513-8.
- [83] Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999 Sep; 181(3):688-95.
- [84] Szymusik I, Kosińska-Kaczyńska K, Bomba-Opon D, Wielgoś M. IVF versus spontaneous twin pregnancies--which are at higher risk of complications? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012 Dec; 25(12):2725-8.
- [85] Ochsenkühn R, Strowitzki T, Gurtner M, Strauss A, Schulze A, Hepp H, et al. Pregnancy complications, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2003 Oct; 268(4):256-61.
- [86] Klemetti R, Gissler M, Sainio S, Hemminki E. At what age does the risk for adverse maternal and infant outcomes increase? Nationwide register-based study on first births in Finland in 2005-2014. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2016 Dec; 95(12):1368-1375.



## 8 Spis tabel

Tabela I Średnie wartości gazometrii krwi pępowinowej noworodków .....	35
Tabela II Wiek kobiet w ciążach bliźniaczych .....	44
Tabela III Czas trwania ciąży bliźniaczych .....	46
Tabela IV Liczba pierwiastek i wieloródek w ciążach bliźniaczych.....	48
Tabela V Powikłania matczyne w ciążach bliźniaczych ogółem .....	49
Tabela VI Powikłania matczyne w ciążach bliźniaczych.....	50
Tabela VII Powikłania matczyne w ciążach bliźniaczych z uwzględnieniem wieku i rodności .....	51
Tabela VIII Powikłania płodowe w ciążach bliźniaczych ogółem.....	52
Tabela IX Powikłania płodowe w ciążach bliźniaczych .....	53
Tabela X Powikłania płodowe w ciążach bliźniaczych z uwzględnieniem wieku i rodności matek .....	55
Tabela XI Stan noworodków z ciąży bliźniaczych ogółem .....	56
Tabela XII pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąży bliźniaczych ogółem .....	57
Tabela XIII Stan noworodków z ciąży bliźniaczych.....	58
Tabela XIV Stan noworodków z ciąży bliźniaczych z uwzględnieniem wieku i rodności matek .....	59
Tabela XV pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąży bliźniaczych .....	59
Tabela XVI pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąży bliźniaczych z uwzględnieniem wieku i rodności matek.....	60
Tabela XVII SGA i stan noworodków z ciąży bliźniaczych w odniesieniu do liczby noworodków .....	61
Tabela XVIII SGA i stan noworodków z ciąży bliźniaczych w odniesieniu do liczby noworodków z uwzględnieniem wieku i rodności matek .....	62
Tabela XIX pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąży bliźniaczych w odniesieniu do liczby noworodków .....	62
Tabela XX pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąży bliźniaczych w odniesieniu do liczby noworodków z uwzględnieniem wieku i rodności matek .....	63

Tabela XXI Wiek kobiet w ciążyach dwukosmówkowych.....	65
Tabela XXII Czas trwania ciąży dwukosmówkowych.....	67
Tabela XXIII Liczba pierwiastek i wieloródek w ciążyach dwukosmówkowych.....	69
Tabela XXIV Powikłania matczyne w ciążyach dwukosmówkowych ogółem.....	70
Tabela XXV Powikłania matczyne w ciążyach dwukosmówkowych.....	71
Tabela XXVI Powikłania matczyne w ciążyach dwukosmówkowych z uwzględnieniem wieku i rodności.....	72
Tabela XXVII Powikłania płodowe w ciążyach dwukosmówkowych ogółem.....	73
Tabela XXVIII Powikłania płodowe w ciążyach dwukosmówkowych.....	74
Tabela XXIX Powikłania płodowe w ciążyach dwukosmówkowych z uwzględnieniem wieku i rodności matek.....	76
Tabela XXX Stan noworodków z ciąży dwukosmówkowych ogółem.....	77
Tabela XXXI pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąży dwukosmówkowych ogółem.....	77
Tabela XXXII Stan noworodków z ciąży dwukosmówkowych.....	78
Tabela XXXIII Stan noworodków z ciąży dwukosmówkowych z uwzględnieniem wieku i rodności matek.....	79
Tabela XXXIV pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąży dwukosmówkowych.....	80
Tabela XXXV pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąży dwukosmówkowych z uwzględnieniem wieku i rodności matek.....	80
Tabela XXXVI SGA i stan noworodków z ciąży dwukosmówkowych w odniesieniu do liczby noworodków.....	81
Tabela XXXVII SGA i stan noworodków z ciąży dwukosmówkowych w odniesieniu do liczby noworodków z uwzględnieniem wieku i rodności matek.....	82
Tabela XXXVIII pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąży dwukosmówkowych w odniesieniu do liczby noworodków.....	83
Tabela XXXIX pH krwi pępowinowej u noworodków z ciąży dwukosmówkowych w odniesieniu do liczby noworodków z uwzględnieniem wieku i rodności matek.....	83

## 9 Spis wykresów

Wykres 1 Siatka centylowa masy urodzeniowej dla dzieci płci męskiej opracowana w II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu .....	41
Wykres 2 Siatka centylowa masy urodzeniowej dla dzieci płci żeńskiej opracowana w II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu .....	41
Wykres 3 Wiek kobiet w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie .....	43
Wykres 4 Wiek kobiet w ciążach bliźniaczych po IVF-ET .....	44
Wykres 5 Czas zakończenia ciąż bliźniaczych powstałych naturalnie .....	45
Wykres 6 Czas zakończenia ciąż bliźniaczych po IVF-ET .....	46
Wykres 7 Liczba pierwiastek i wieloródek w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie ....	47
Wykres 8 Liczba pierwiastek i wieloródek w ciążach bliźniaczych po IVF-ET .....	48
Wykres 9 Wiek kobiet w ciążach dwukosmówkowych powstałych naturalnie .....	64
Wykres 10 Wiek kobiet w ciążach dwukosmówkowych po IVF-ET .....	65
Wykres 11 Czas zakończenia ciąż dwukosmówkowych powstałych naturalnie .....	66
Wykres 12 Czas zakończenia ciąż dwukosmówkowych po IVF-ET .....	67
Wykres 13 Liczba pierwiastek i wieloródek w ciążach dwukosmówkowych powstałych naturalnie .....	68
Wykres 14 Liczba pierwiastek i wieloródek w ciążach dwukosmówkowych po IVF-ET .....	69

## 10 Streszczenie

### Wstęp

Wobec wzrostu liczby niepłodnych par zarówno w Polsce, jak i na całym świecie, techniki wspomaganego rozrodu stosowane są coraz częściej, a liczba bliźniąt powstałych w ten sposób będzie mieć prawdopodobnie tendencję rosnącą. W niektórych krajach w celu ograniczenia liczby ciąż wielopłodowych wprowadzono zasadę transferu jedynie jednego zarodka podczas procedur zapłodnienia pozaustrojowego. Uważa się bowiem, że samą ciążę wielopłodową można traktować jako powikłanie ciąży. Część z oponentów stosowania techniki IVF-ET jako metody leczenia niepłodności za jeden z argumentów przeciw stosowaniu tej metody podaje zwiększenie częstości występowania powikłań u matek i płodów. Istotne jest zatem określenie jakie powikłania mogą wystąpić po zastosowaniu IVF-ET oraz czy przebieg i zakończenie ciąż bliźniaczych powstałych w ten sposób różni się od przebiegu ciąż bliźniaczych powstałych naturalnie.

Celem niniejszej pracy było znalezienie odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy w ciążach bliźniaczych powstałych w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego i transferu zarodków w porównaniu do ciąż powstałych w sposób naturalny częściej występują powikłania u ciężarnych i jakie to powikłania?
2. Czy w ciążach powstałych w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego i transferu zarodków częściej pojawiają się powikłania płodowe w porównaniu do ciąż powstałych w sposób naturalny i jakie to powikłania?
3. Jaki jest stan urodzeniowy bliźniąt z ciąż po IVF-ET w porównaniu do bliźniąt powstałych w sposób naturalny?
4. Jaki jest czas zakończenia ciąż bliźniaczych po IVF-ET w porównaniu do ciąż powstałych w sposób naturalny?

### Material i metody

Do badania włączono 259 kobiet w ciążach bliźniaczych, które były hospitalizowane i urodziły w II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa we Wrocławiu w okresie od

20.06.2014 do 17.02.2018. Uwzględniono tylko te ciążę, które zostały rozwiązane przez ciecie cesarskie. Dokonano analizy częstości występowania powikłań matczynych i płodowych oraz stanu urodzeniowego bliźniąt, zarówno w grupie wszystkich ciężarnych jak i w podgrupie kobiet w ciążach dwukosmówkowych. Grupę badaną stanowiło 57 kobiet w ciążach po IVF-ET, w tym 55 w ciążach dwukosmówkowych. Grupę kontrolną stanowiły 202 kobiety w ciążach powstałych naturalnie, w tym 149 w ciążach dwukosmówkowych. Analizy częstości występowania poszczególnych powikłań w omawianych grupach dokonano z uwzględnieniem różnic w wieku matek i liczbie przebytych porodów.

## **Wyniki**

Kobiety w ciążach po zapłodnieniu pozaustrojowym były istotnie starsze ( $p < 0,001$  dla populacji ogólnej i  $p = 0,0035$  dla populacji ciąż 2k-2o) w porównaniu do kobiet w ciążach po zapłodnieniu naturalnym i istotnie częściej występowały wśród nich pierwiastki ( $p < 0,001$ , dla populacji ogólnej i  $p < 0,001$  dla populacji ciąż 2k-2o). Nie stwierdzono różnic w długości trwania ciąż bliźniaczych po zapłodnieniu naturalnym i pozaustrojowym, gdy nie brano pod uwagę rodzaju kosmówkowości tych ciąż. Ciążę bliźniacze dwukosmówkowe po IVF-ET trwały natomiast średnio o 0,6 tygodnia (ok. 4 dni) krócej w porównaniu do ciąż dwukosmówkowych powstałych naturalnie ( $p = 0,0438$ ).

U kobiet po zapłodnieniu pozaustrojowym istotnie częściej występowała cholestaza ciężarnych ( $p = 0,044$ ). Ograniczenie badanych populacji do ciąż wyłącznie dwukosmówkowych nie wpłynęło w znacznym stopniu na wyniki badania, jednakże po uwzględnieniu różnic w wieku i rodności matek przestano obserwować różnice w częstości występowania powikłań matczynych.

W ciążach po zapłodnieniu naturalnym istotnie częściej obserwowano SGA w porównaniu do ciąż po IVF-ET ( $p = 0,043$ ). Nie stwierdzono natomiast różnic w częstości występowania pozostałych powikłań płodowych pomiędzy porównywanymi typami ciąż, w tym także w częstości występowania porodów przedwczesnych, niezależnie od rodzaju kosmówkowości ciąż oraz wieku i rodności matek.

Nie stwierdzono istotnego wpływu zapłodnienia pozaustrojowego na częstość występowania zgonów noworodków przed zakończeniem okresu hospitalizacji, małej lub

bardzo małej masy urodzeniowej, niższych wartości pH krwi pępowinowej oraz niższej oceny noworodka w skali Apgar.

## **Wnioski**

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

1. Najczęstsze powikłania matczyne u kobiet w ciążach bliźniaczych po zapłodnieniu pozaustrojowym i w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie są podobne i dotyczą występowania: cukrzycy ciążowej, niedokrwistości, nadciśnienia ciążowego i stanu przedrzucawkowego, cholestazy ciążowej oraz małopłytkowości.
2. U ciężarnych w ciążach bliźniaczych po IVF-ET częściej stwierdza się cholestazę ciążową w porównaniu do kobiet, u których ciąża bliźniacza powstała w sposób naturalny.
3. Najczęstsze powikłania płodowe w ciążach bliźniaczych po zapłodnieniu pozaustrojowym i w ciążach bliźniaczych powstałych naturalnie są podobne i dotyczą występowania: płodów małych w odniesieniu do wieku ciążowego, porodów przedwczesnych i bardzo przedwczesnych, przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego, rozbieżnego wzrastania płodów, wad wrodzonych i selektywnego ograniczenia wzrastania jednego z bliźniąt.
4. W ciążach bliźniaczych zarówno po zapłodnieniu pozaustrojowym jak i naturalnym częstość występowania powikłań płodowych jest podobna z wyjątkiem większej częstości pojawiania się SGA w grupie ciąż powstałych naturalnie.
5. Stan urodzeniowy bliźniąt z ciąż powstałych po IVF-ET nie różni się istotnie od stanu urodzeniowego bliźniąt powstałych naturalnie.
6. Średni czas trwania ciąż bliźniaczych po zapłodnieniu pozaustrojowym i naturalnym jest podobny, choć w przypadku ciąż bliźniaczych dwukosmówkowych jest on o kilka dni krótszy w ciążach po IVF-ET niż w powstałych naturalnie.

## 11 Abstract

### Background

Increase in number of infertile couples in Poland and in the whole world makes assisted reproductive technologies more popular and number of twins resulting from such pregnancies will be increasing. In some countries the rule of single embryo transfer in IVF procedures was introduced to reduce the number of multiple pregnancies, as multiple pregnancy is considered a complication of pregnancy.

Some opponents of IVF-ET argue that the use of this technology causes increased occurrence of maternal and fetal complications.

Therefore, it is important to find out what complications can occur in twin pregnancies conceived by IVF-ET and if the course of pregnancies after ART is similar to the ones conceived spontaneously.

The aim of this study was to find answers to following questions:

1. Are maternal complications more frequent in twin pregnancies conceived by IVF-ET than in spontaneously conceived ones and what are these complications?
2. Are fetal complications more frequent in twin pregnancies conceived by IVF-ET than in spontaneously conceived ones and what are these complications?
3. What is the condition of infants born as a result of twin pregnancies conceived by ART and the ones conceived spontaneously?
4. Is there any difference in duration of IVF-ET and natural pregnancies?

### Study design

This research included 259 women in twin pregnancies, which were hospitalized and gave birth in the Department of Gynecology and Obstetrics of Wrocław Medical University from 2014-06-20 to 2018-02-17. Only the pregnancies delivered by cesarean section were considered. Maternal and fetal complications, as well as infants' condition were analyzed for frequency of occurrence in both all pregnancies and dichorionic pregnancies only groups. Study group comprised of 57 twin pregnancies conceived by IVF-ET, including 55

dichorionic ones. Control group comprised of 202 naturally conceived pregnancies, including 149 dichorionic ones. The analysis of complications occurrence frequency took into account differences in maternal age and number of previous pregnancies in both groups.

## Results

Women after IVF were significantly older ( $p < 0.001$  for general population and  $p = 0.0035$  for the ones in dichorionic pregnancies) than women that were conceived naturally and significantly more of them were primipara ( $p < 0.001$  for general population and  $p < 0.001$  for the ones in dichorionic pregnancies). No significant difference in duration of pregnancy was found between the groups in general population. However, IVF-ET dichorionic pregnancies lasted on average 0.6 week (around 4 days) shorter than the ones conceived naturally ( $p = 0.0438$ ).

Cholestasis occurred significantly more frequently in the group of women conceived by IVF-ET ( $p = 0.044$ ). Restricting population to dichorionic pregnancies only did not change the result much. However, after correcting for maternal age and parity there was no significant difference between the groups in any of maternal complications.

SGA was significantly more often observed in natural pregnancies than in the ones conceived by IVF-ET ( $p = 0.043$ ). No other statistically significant differences of fetal complications were found regardless of chorionicity, maternal age and parity. This includes no difference in preterm deliveries rate.

No statistically significant influence of extracorporeal fertilization on frequency of occurrence of fetal death, LBW, VLBW, low umbilical blood pH and low Apgar score at 1 and 5 min was found.

## Conclusions

Basing on this research following conclusions were drawn:

1. The most frequent maternal complications in spontaneously conceived twin pregnancies and twin pregnancies conceived by IVF-ET are similar and include: GDM, anemia, pregnancy induced hypertension and preeclampsia, cholestasis and thrombocytopenia.



2. Maternal complications rate is similar in twin pregnancies conceived by IVF-ET and ones conceived naturally, except of cholestasis that occurs more frequently in pregnancies conceived by IVF-ET than in the ones conceived naturally.
3. The most frequent fetal complications in spontaneously conceived twin pregnancies and twin pregnancies conceived by IVF-ET are similar and include: SGA, preterm and very preterm deliveries, PROM, growth discordance, congenital malformations and sFGR.
4. Fetal complications rate is similar in twin pregnancies conceived by IVF-ET and the ones conceived naturally, except of SGA that occurs more frequently in natural pregnancies.
5. Condition of twins conceived by IVF-ET does not differ significantly from the condition of the ones conceived naturally.
6. Mean duration of natural and IVF-ET pregnancies is similar, however dichorionic pregnancies conceived in vitro last few days shorter than the ones conceived naturally.