

Komplikace více etného t hotenství

¹MUDr. Martina Studničková, Ph.D., ²MUDr. Jiří Vojtěch, ²MUDr. Petr Velebil, CSc., ¹MUDr. Ivana Marková, Ph.D., ²MUDr. Lubomír Hašík, ²doc. MUDr. Ladislav Krofta, CSc., ¹doc. MUDr. Marek Lubušský, Ph.D.

¹Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Fakultní nemocnice Olomouc, Porodnicko-gynekologická klinika

²Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

SOUHRN

Podíl vícečetných těhotenství je výrazně ovlivněn asistovanou reprodukcí. Vícečetné těhotenství je zatíženo zvýšenou morbiditou jak pro plody, tak i pro těhotné ženy. Díky aktuální legislativě se podařilo zastavit trend zvyšování incidence vícečetných těhotenství, nicméně stále existují značné rezervy pro další snižování jejich výskytu.

KLÍČOVÁ SLOVA

a a e, d ce • bc d a a • c -
b a d a a • c a
d a a • ed a d • c a e

SUMMARY

Studnickova, M., Vojtech, J., Velebil, P., Markova, I., Haslik, L., Krofta, L., Lubusky, M. Complications of multiple pregnancy

The ratio of multiple pregnancies is significantly affected by assisted reproduction. Multiple pregnancies are burdened by an increased morbidity both for foetuses and the pregnant mothers. Thanks to current legislation it has been possible to stop the trend of increasing incidence of multiple pregnancies, but there remains significant space for improvement.

KEY WORDS

a ed e, d c • dc c • c -
c da c • c c a c
• e a e b • cae a ea ec

V běžné populaci v České republice je incidence dvojčat přibližně 1 %. Se zavedením metod asistované reprodukce stoupá celosvětově i podíl vícečetných těhotenství. Až do roku 2010 jejich počet v České republice pozvolna stoupal a zastavil se na 2,13 % ze všech těhotenství, což byla jedna z nejvyšších hodnot v Evropě (Obr. 1). V roce 2011 vstoupil v platnost zákon o specifických zdravotních službách, podle kterého se zvýšil počet hrazených cyklů mimotělního oplodnění ze stávajících tří na čtyři, a to za podmínky, že v prvních dvou cyklech bude přeneseno pouze jedno embryo.⁽¹⁾ Od tohoto roku pozorujeme sestupný trend v počtu vícečetných těhotenství, v roce 2015 to bylo 1,48 % (Obr. 2). I toto číslo je však stále vysoké a je třeba ho nadále snižovat. V laické a bohužel i v části odborné veřejnosti je vícečetné těhotenství mnohdy vnímáno jako „úspěch“, z medicínského hlediska se však jedná o „závažnou komplikaci“ s vysokými riziky pro plody i těhotnou ženu.

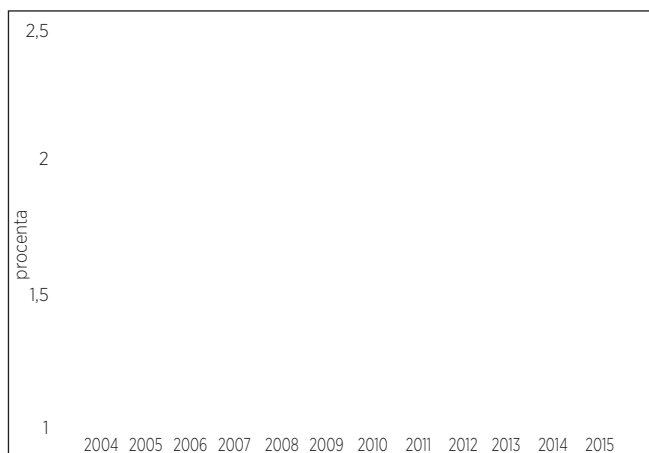
DĚLENÍ DVOJČAT

Nejčastěji vzniká dvojčetné těhotenství oplozením dvou oocytů dvěma spermii. Tato dvojčata jsou vždy bichoriální. Výskyt je ovlivněn věkem rodičky, rasou, dědičností, paritou, ročním



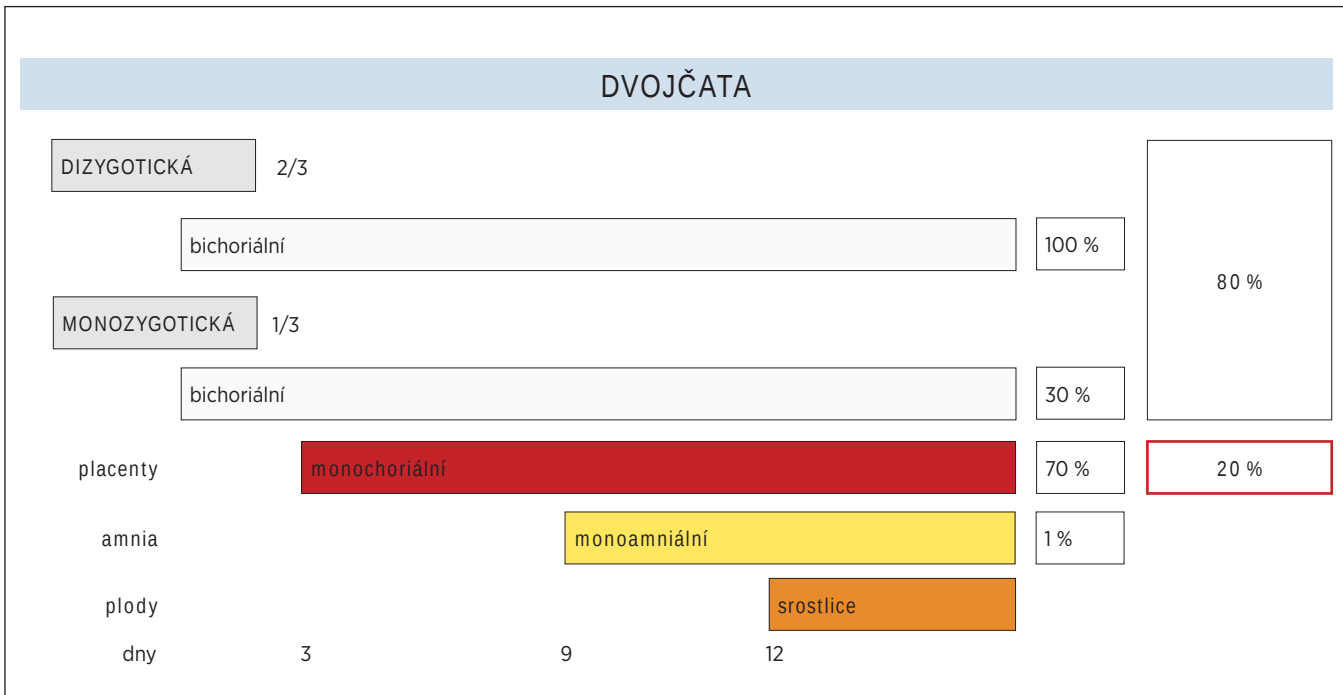
Obr. 1 Podíl počtu porodů vícečetných těhotenství na celkovém počtu porodů ve vybraných evropských zemích

Data Source: EURO-PERISTAT Project with SCPE and EUROCAT. European Perinatal Health Report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010.



Obr. 2 Podíl počtu porodů vícečetných těhotenství na celkovém počtu porodů v České republice v období 2004–2015

obdobím, exogenními či endogenními gonadotropiny nebo pohlavím plodů. Druhá možnost vzniku je oplozením jednoho oocytu jednou spermii a vzniklé embryo se později rozdělí. Pokud k tomu dojde do 3. dne, opět vzniknou dvojčata bichoriální, jestliže se embryo rozdělí mezi 3.–8. dnem, vzniknou dvojčata monochoriální biamniální a po 9. dnu vznikají dvojčata monochoriální monoamniální. Zcela raritně pak dochází ke vzniku srostlic, kdy k rozdělení dojde jen částečně (Obr. 3). Četnost monozygotních dvojčat může být ovlivněna geneticky nebo některými technikami IVF (ICSI, ovariální stimulace).^(2, 3)



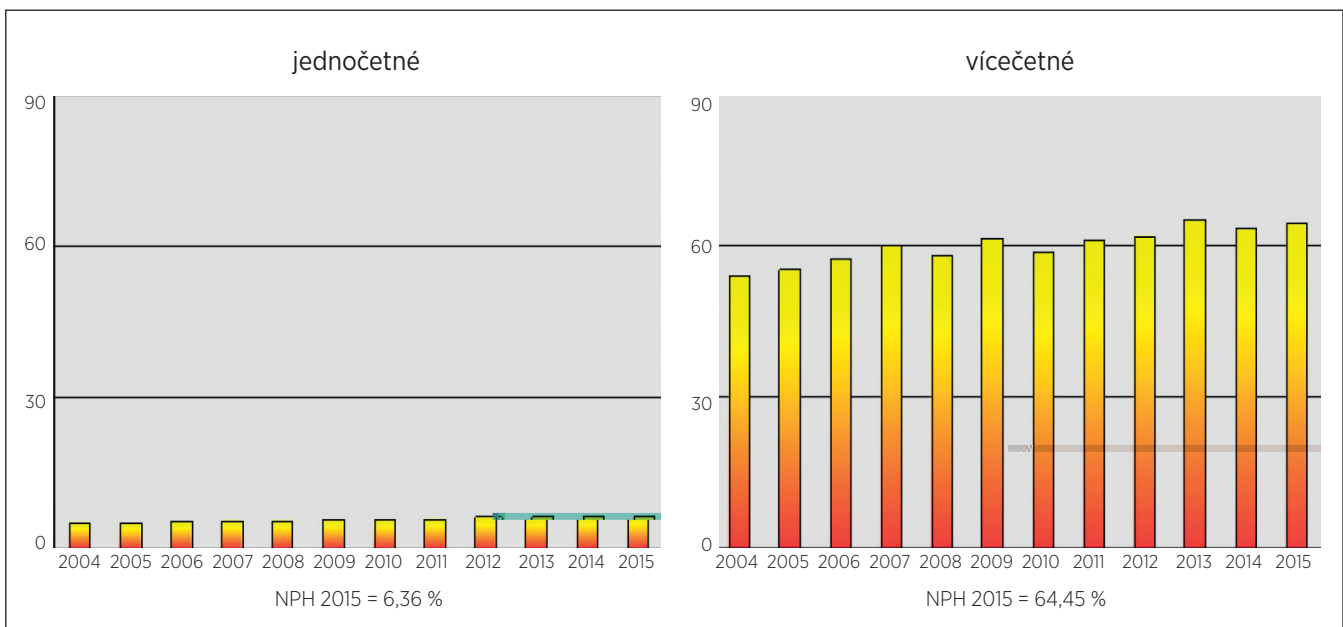
Obr. 3 Typy dvojčat a jejich relativní zastoupení

Ve 2/3 případů se jedná o dvojčata dvouvaječná (dizygotická), která jsou „téměř“ vždy (ve 100 % případů) bichoriální (každé má svou placentu), a tudíž i biamniální (každé má svou plodovou vodu). Příčinou může být vícečetná ovulace nebo intrauterinní transfer více než jednoho embrya. K vícečetné ovulaci může dojít spontánně (dědičnost), nebo po stimulaci (hormonální antikoncepce, asistovaná reprodukce).

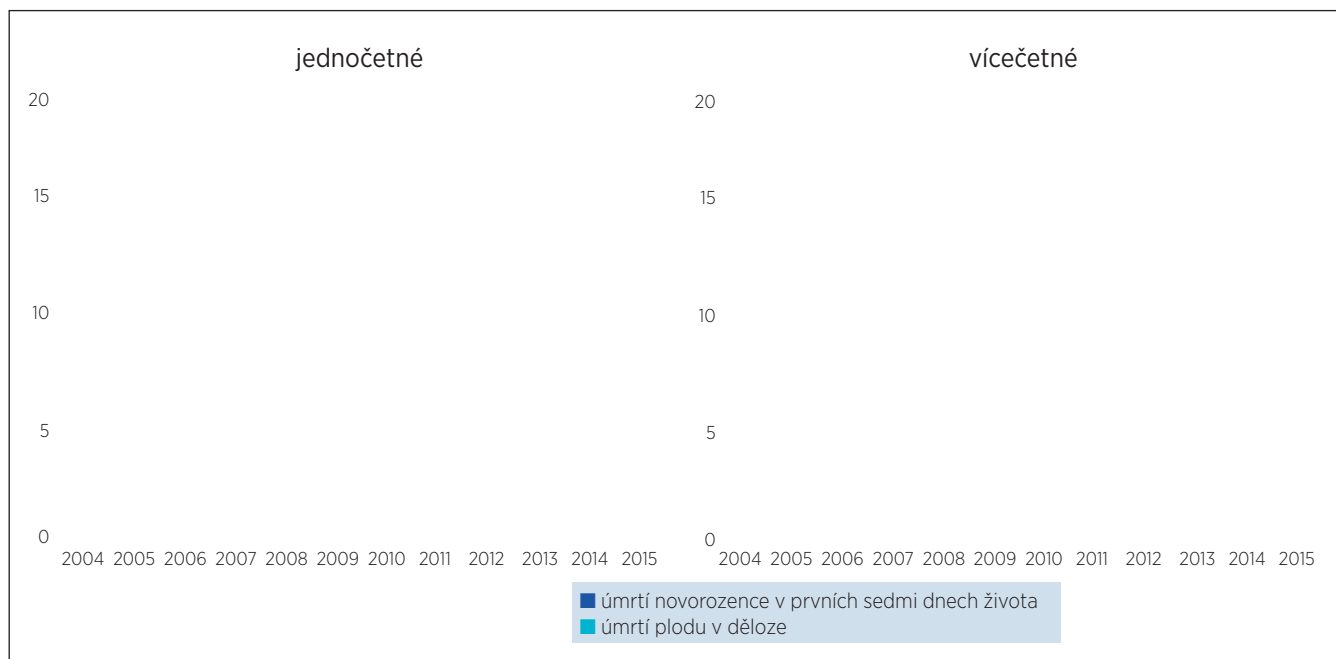
Ve zbývajících 1/3 případů se jedná o dvojčata jednovaječná (monozygotická) a to, zda budou mít každé svou placentu (chorionicita), nebo alespoň plodovou vodu (amniocita), závisí na tom, kolikátý den po oplození dojde k rozdělení. Dojde-li k rozdělení do třetího dne (cca 30 % případů), tak budou mít pravděpodobně rovněž všechno svoje, stejně jako dvouvaječná dvojčata (bichoriální, biamniální); 3.–8. den (cca 70 %) už mohou mít společnou placentu (monochoriální), ale každé ještě svou plodovou vodu (biamniální), 9.–11. den (velmi vzácně, cca 1 %) mohou mít společnou už i plodovou vodu (monoamniální) a od 12. dne (extrémně vzácně) mohou vznikat srostlice.

Z klinického hlediska není důležitá „vaječnost“ (zygizita), ale pouze chorionicita, event. amniocita (cca 20 % všech dvojčat je monochoriálních a jen velmi vzácně mohou být navíc ještě monoamniální – cca 0,3 %). Spolehlivá ultrazvuková diagnostika chorionicity, event. amniocity je možná pouze v prvním trimestru těhotenství a později již jen v některých případech (rozdílné pohlaví plodů nebo jednoznačně oddělené placenty). Chybění amniální přepážky u monochoriálních dvojčat je velmi vzácné. Ve většině případů diagnostikovaných monoamniálních dvojčat (monochoriální, monoamniální) přepážka ve skutečnosti nechybí, ale pouze se jí nedaří při ultrazvukovém vyšetření zobrazit (dvojčata monochoriální, biamniální).

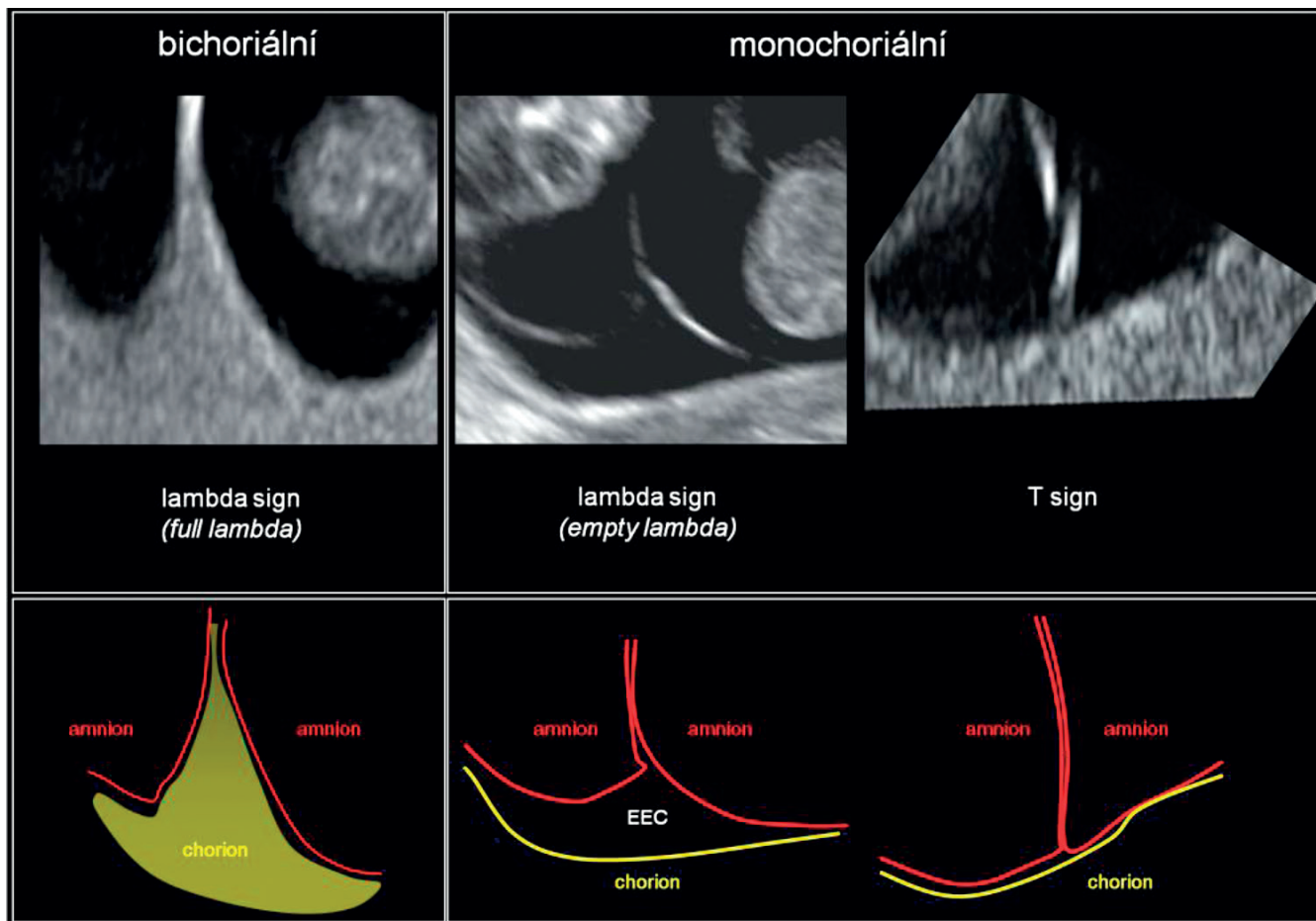
Upraveno podle L'UBUŠKÝ, M., et al. *Doporučená ultrazvuková vyšetření v těhotenství*. Praha : Mladá fronta, 2013.⁽⁶⁾



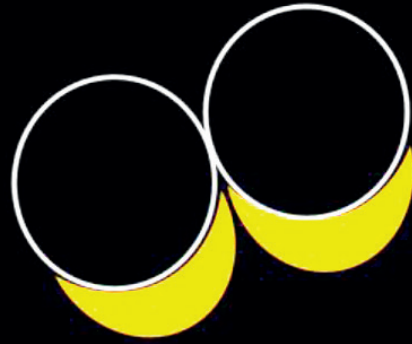
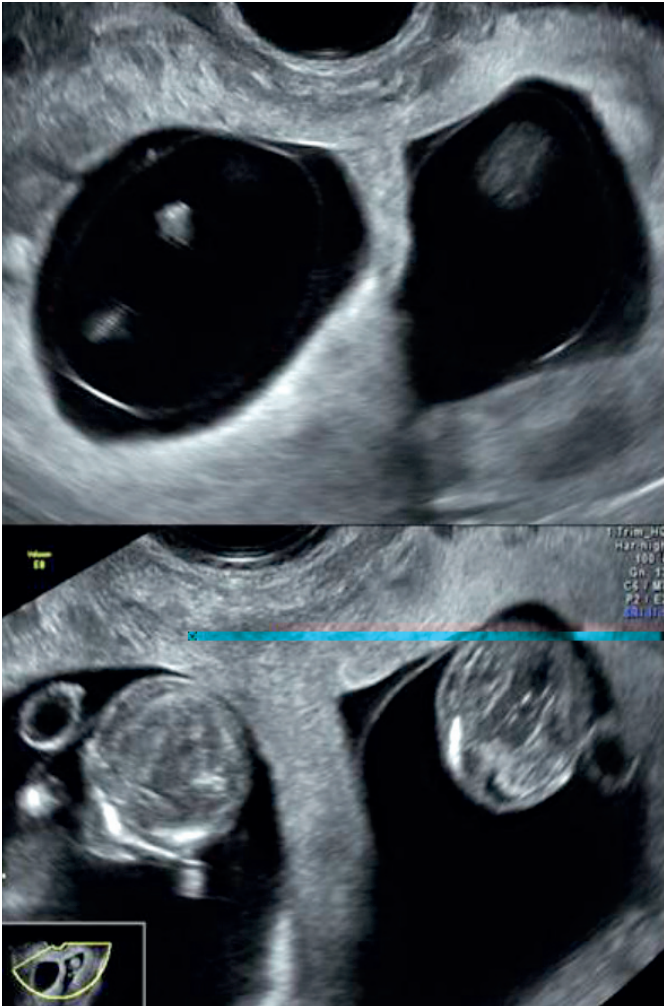
Obr. 4 Nízká porodní hmotnost (% NPH; < 2500 g) u jednočetných a vícečetných gravidit, ČR 2004–2015



Obr. 5 Perinatální mortalita (%) u jednočetných a vícečetných těhotenství, ČR 2004–2015



Obr. 6 Schematické zobrazení základních ultrazukových charakteristik pro určení chorionicity



bi zygotické / mono zygotické

- dvě nezávislé placenty
- dva izolované systémy

Obr. 7 Bichoriální biamniální dvojčata

RIZIKA PRO PLODY

Těhotenství s více než s jedním plodem je velmi často komplikováno předčasným porodem. V souvislosti s tím (vedle vlivu dalších faktorů) je při porodu vícečetného těhotenství výskyt nízké porodní hmotnosti novorozence (< 2500 g) přibližně 10krát častější než při porodu těhotenství jednočetného (Obr. 4). Těhotenství s bichoriálními dvojčaty se podle doporučeného postupu České gynekologické a porodnické společnosti ukončuje nejpozději ve 38. týdnu (38 + 6), monochoriální biamniální ve 36. týdnu (36 + 6) a monoamniální ve 34. týdnu (34 + 6).^(4, 5, 6) Je zde však vysoké riziko, že z důvodu komplikací se bude muset těhotenství ukončit dříve, případně dojde k předčasnému porodu spontánně. Riziko předčasného porodu před 32. i před 37. týdnem je u dvojčetného těhotenství až pětinašobné.⁽⁷⁾ S předčasným porodem souvisí i nízká a velmi nízká porodní hmotnost novorozence, která se přirozeně u vícečetného těhotenství vyskytuje častěji, stejně tak závažné postižení plodu jako například dětská mozková obrna. Perinatální mortalita je u dvojčat přibližně trojnásobná, jak dokládají i česká celostátní data (Obr. 5).⁽⁷⁾ U plodů z vícečetných těhotenství se častěji rozvine růstová restrikce a je u nich i vyšší výskyt vrozených vad. Specifické komplikace se vyskytují u monochoriálních dvojčat, kterých je přibližně 20 % ze všech dvojčetných těhotenství. Na základě nebalancovaných cévních spojek může dojít k rozvoji transfúzního syndromu (TTTS, Twin to Twin Transfusion Syndrome) či „Twin Anemia-Polycythemia Sequence“ (TAPS). U transfúzního syndromu se rozvíjí u jednoho plodu (příjemce,

recipient) hypervolémie, polyurie a polyhydramnion, u druhého (dárce, donor) hypovolémie, oligurie a anhydramnion. Závažnější formy TTTS mají vysokou mortalitu, a proto je nutné specifické ultrazvukové sledování těchto těhotenství. TAPS představuje mírnější formu TTTS a jedná se o spíše pozdní komplikaci, při které je jeden z plodů anemický a druhý polyglobulický. Další typickou komplikací je selektivní růstová restrikce plodu vznikající na podkladě nerovnoměrného rozdělení společné placenty. Tyto diagnostické jednotky se pak vzájemně kombinují. Riziko závažných komplikací, kvůli kterým bude nutné těhotenství předčasně ukončit nebo provést invazivní nitroděložní chirurgický zákrok, se pohybuje v rozmezí mezi 15–80 %. Proto jsou monochoriální dvojčata ještě mnohem rizikovější a je nutné jejich sledování v Perinatologickém centru. Invazivní nitroděložní chirurgické zákroky u vícečetných těhotenství s monochoriální komponentou se v České republice provádějí v Centru fetální medicíny v Ústavu pro péči o matku a dítě v Praze Podolí. Teoreticky by zákrok mělo potřebovat 10–15 % z celkového počtu cca 500 monochoriálních dvojčetných těhotenství ročně.

Vzhledem k vysokému riziku vícečetného těhotenství s monochoriální komponentou je zvláště důležité přesné stanovení chorionicity. To je poměrně jednoduché v prvním trimestru těhotenství, v pozdějších fázích je to již obtížnější a v některých případech nejsme schopni monochoriální komponentu vyloučit vůbec. V prvním trimestru u bichoriálních dvojčat vybíhá mezi vrstvy amnia vrstva choria (tzv. „lambda sign“),

monochoriální dvojčata jsou oddělena pouze tenkými vrstvami amnia (tzv. „T sign“ nebo „empty lambda“) (Obr. 6, 7, 8).⁽⁸⁾ Od druhého trimestru nám v diagnostice může pomoci například rozdílné pohlaví plodů nebo jednoznačně heterotopické uložení placent. V případě shodného pohlaví plodů a placent těsně naléhajících k sobě je již spolehlivá diagnostika bichoriální komponenty prakticky nemožná a nelze tudíž vyloučit přítomnost monochoriální komponenty. Podle doporučeného postupu České gynekologické a porodnické společnosti by měl být typ vícečetného těhotenství určen již v I. trimestru a fotografie průkazného ultrazvukového zobrazení by měla být součástí zdravotnické dokumentace. V ideálním případě by fotografii měla mít žena po celou dobu trvání těhotenství u sebe, tak aby ji mohla v každém zdravotnickém zařízení na vyžádání ukázat.⁽⁴⁾

RIZIKA PRO TĚHOTNOU ŽENU

Vícečetné těhotenství je spojeno se zvýšenou mateřskou morbiditou. Komplikace spojené s těhotenstvím se u žen s vícečetným

distenze dělohy častěji k děložní atonii a excesivním krevním ztrátám, které si častěji vyžadají i provedení hysterektomie.⁽⁹⁾

DLOUHODOBÝ VÝVOJ PLODŮ

Hlavní problémy z hlediska dlouhodobého vývoje se odvíjí od předčasného porodu nezralých novorozenců, ke kterému u vícečetných těhotenství dochází častěji. Výskyt dětské mozkové obrny se udává až sedminásobný.⁽²⁾ Ovšem i u vícčetar narozených v termínu bez závažnějších zdravotních problémů se mohou vyvinout problémy s rozvojem řeči nebo se čtením.⁽²⁾ Rovněž se udává vyšší podíl matek trpících depresí u těch, které porodily vícčetara.

SNIŽOVÁNÍ INCIDENCE VÍCEČETNÉHO TĚHOTENSTVÍ

Podíl vícečetných těhotenství je výrazně ovlivněn asistovanou reprodukcí a podílí se na tom několik faktorů. Především jsou podceňována rizika spojená s vícečetným těhotenstvím, a to jak samotnými žadateli o umělé oplodnění, tak bohužel i mnohými odborníky v Centrech asistované reprodukce. Dvojčetné těhotenství je stále považováno spíše za „úspěch“ než za „závažnou komplikaci“. Vliv jistě má i snaha center o vyšší úspěšnost na základě přenosu dvou embryí. V některých zemích může hrát roli i skutečnost, že výkony asistované reprodukce nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění.

Výraznou úlohu ve snižování incidence vícečetných těhotenství mají tudíž Centra asistované reprodukce. Především by měl být každý léčený pár důsledně poučen o rizicích spojených s vícečetným těhotenstvím i o tom, že metody asistované reprodukce pravděpodobnost vzniku vícečetného těhotenství zvyšují, a to v závislosti na použité metodě. Například při stimulaci ovulace stoupá riziko vzniku vícečetného těhotenství až na 10%.⁽²⁾ Proto je nutné stimulovaný cyklus pečlivě sledovat a při počtu folikulů větším než tři neprovádět inseminaci a provést *in vitro* fertilizaci (IVF) s přenosem kontrolovaného počtu embryí.

Podstatnou úlohu ve snižování incidence vícečetných těhotenství má především transfer jednoho embrya vysoké kvality (elektivní „single Embryo Transfer“ – sET). Riziko vzniku vícečetného těhotenství při transferu dvou embryí je až 30%. Metoda sET by měla být jednoznačně doporučována ženám do 38 let, které mají kvalitní embrya a u kterých se jedná o první nebo druhý cyklus IVF. To podporuje i stávající legislativa, kdy jsou párům, kterým je aplikováno v prvních dvou cyklech pouze jedno embryo, hrazeny čtyři cykly IVF namísto původních tří. Tímto postupem se výrazně sníží incidence vícečetných těhotenství při srovnatelné úspěšnosti otěhotnění. V současné době se úspěšnost otěhotnění pohybuje kolem 40% jak u kumulativního sET (jedno embryo z čerstvého transferu a jedno po zamražení), tak u přenosu dvou embryí v jednom cyklu. U dvojčetných těhotenství však neúměrně stoupá riziko komplikací.^(10, 11) Při srovnání perinatálních výsledků u pacientek, které dvakrát úspěšně podstoupily sET a u pacientek s dvojčaty po transferu dvou embryí došlo k výraznému zvýšení mortality i morbidity u těhotenství dvojčetných. Jednalo se o předčasný porod novorozenců s nízkou porodní hmotností, růstovou re-

strikci plodů, sepsi a dechové potíže novorozenců. U těhotných žen byl čtenější výskyt preeklampsie a těhotenství bylo častěji ukončováno císařským řezem.⁽¹²⁾

Avšak ani po přenosu pouze jednoho embrya není vyloučen vznik dvojčetného těhotenství. Riziko dvojčetného těhotenství po přenosu jednoho embrya je přibližně 3krát vyšší než v přirozeném cyklu. Jako příčina se uvádí vyšší sklon k rozdělení oplozeného oocytu u mikromanipulačních technik⁽²⁾ a některé studie připouští i možnost genetické predispozice, kdy při dobré ovariální rezervě techniky asistované reprodukce tuto predispozici výrazně podpoří.⁽³⁾ Rovněž o této skutečnosti by měly být neplodné páry důkladně poučeny a rodinná anamnéza by neměla být podceňována.

ZÁVĚR

Vícečetné těhotenství je zatíženo zvýšenou morbiditou jak pro plody, tak i pro těhotné ženy. Díky aktuální legislativě se podařilo zastavit trend zvyšování incidence vícečetných těhotenství, nicméně stále existují značné rezervy pro další snižování jejich výskytu. Důležité je především pečlivé informování párů podstupujících některou z metod asistované reprodukce o několikanásobně vyšším riziku komplikací vícečetného těhotenství.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

Prohlášení: autoři v souvislosti s tématem práce nemají střet zájmů.

Literatura

1. ČESKO. Předpis č. 373/2011 Sb., Zákon o specifických zdravotních službách, Sbírka zákonů České republiky.
2. The ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod*, 2000, 15, p. 1856–1864.
3. SOBEK, A., JR., et al. High incidence of monozygotic twinning after assisted reproduction is related to genetic information, but not to assisted reproduction technology itself. *Fertil Steril*, 2015, 103, p. 756–760.
4. LUBUŠKÝ, M., KROFTA, L., VLK, R. Ultrazvuková vyšetření v průběhu prenatální péče o vícečetná těhotenství – doporučený postup. *Čes Gynekol*, 2013, 78, s. 135–139.
5. HÁJEK, Z., et al. Prenatální péče o vícečetná těhotenství – doporučený postup. *Čes Gynekol*, 2013, 78, s. 22–24.
6. ROZTOČIL, A., HÁJEK, Z. Vedení porodu vícečetného těhotenství – doporučený postup. *Čes Gynekol*, 2013, 78, s. 24–25.
7. HELMERHORST, FM., ET AL., Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*, 2004, 328, p. 261.
8. LUBUŠKÝ, M., et al. Doporučená ultrazvuková vyšetření v těhotenství. Praha: Mladá fronta, 2013.
9. YASMEEN, N., IQBAL, N. Maternal and Fetal Complications in Multiple Pregnancies. *Annals*, 2006, 12, p. 512–514.
10. HARBOTTLE, S., et al. Elective Single Embryo Transfer: an update to UK Best Practice Guidelines. *Hum Fertil (Camb)*, 2015, 18, p. 165–183.
11. STEINBERG, ML., et al. Elective single embryo transfer trends and predictors of a good perinatal outcome – United States, 1999 to 2010. *Fertil Steril*, 2013, 99, p. 1937–1943.
12. SAZONOVA, A., et al. Neonatal and maternal outcomes comparing women undergoing two in vitro fertilization (IVF) singleton pregnancies and women undergoing one IVF twin pregnancy. *Fertil Steril*, 2013, 99, p. 731–737.

e-mail: martinastudnickova@gmail.com