

Г.В. Стрелко, к.м.н., Інститут генетики репродукції, м. Київ

Клінічне значення оцінки оваріального резерву в жінок, які страждають на безпліддя

Визнання наявності чіткого взаємозв'язку між зниженням активності яєчників і безпліддям сприяло впровадженню поняття «оваріальний резерв». Такий термін запропоновано Navot et al. 1987 року для жінок, які мали збільшений рівень фолікулостимулювального гормону (ФСГ, більше 2 стандартних відхилень) під час проведення тесту з кломіфену цитратом. Поняття «оваріальний резерв» означає кількість і якість фолікулів, що знаходяться в яєчниках на цей час. Перше визначення загальної кількості фолікулів зроблено 1952 року Block. Треба мати на увазі, що точно визначити оваріальний резерв можна тільки під час патолого-гістологічного дослідження обох яєчників. Відповідно, існуючі методи являють собою непряму, відносну оцінку загальної кількості фолікулів. Для лікарів-гінекологів важливо чітко визначити оваріальний резерв пацієнтки, адже від цього залежить її репродуктивний потенціал, термін настання менопаузи, лікувальна тактика у разі безпліддя, проведення профілактики хвороб віку та ін. Надзвичайно важливим є визначення оваріального резерву під час лікування безпліддя, адже таким чином можна передбачити потенційну реакцію на стимуляцію, ризик такого ускладнення, як синдром гіперстимуляції яєчників, вибрати оптимальний метод стимуляції яєчників тощо (Liu Ku, 2011).

Для визначення оваріального резерву і потенційної відповіді на стимуляцію в циклах контрольованої суперовуляції існує велика кількість методик. Діагностична цінність їх різна, але застосування 2-3 методів завжди дає більш точну відповідь. До найбільш відомих відносяться такі: тест із кломіфену цитратом, визначення рівнів ФСГ, E2, інгібіну В, антимюллерового гормону (АМГ), вимірювання об'єму яєчників і підрахунок антральних фолікулів. Для визначення репродуктивного потенціалу дуже важливим є врахування віку жінки.

Тести для визначення оваріального резерву

Статичні:

- Вік жінки.
- Базальний рівень ФСГ.
- Базальний рівень E2.
- Базальний рівень інгібіну В.
- Базальний рівень АМГ.
- Базальний об'єм яєчників.
- Підрахунок кількості антральних фолікулів.
- Вивчення кровопостачання строми яєчника.
- Гістологічне дослідження біоптату яєчника.

Динамічні:

- Тест із кломіфену цитратом.
- Стимуляційний тест з агоністами GnRH.
- Визначення оваріального резерву з допомогою екзогенного ФСГ.

Вік жінки, оваріальний резерв і фертильність

Доступність сучасних методів контрацепції, бажання жінок отримати освіту, досягти професійних успіхів приводять до того, що жінки починають планувати народження дітей у більш старшому віці. Вірогідність настання вагітності має зворотний зв'язок з віком жінки та її оваріальним резервом (С. Alviggi, 2009).

Відомо, що максимальна кількість фолікулів спостерігається на п'ятому місяці внутрішньоутробного життя – близько 7 млн примордіальних фолікулів. Після народження кожний яєчник містить від 266 тис. до 472 тис. фолікулів. Кожен такий фолікул має яйцеклітину, що зупинилася у своєму розвитку на стадії профазі першого мейотичного ділення. Зменшення кількості фолікулів продовжується, і в період менархе їх залишається приблизно 500 тис. У подальшому відбувається їх зменшення зі швидкістю приблизно 1 тис. фолікулів на місяць шляхом атрезії; у віці понад 37,5 року зазвичай відбувається збільшення швидкості їх атрезії. Через 10-12 років, як правило, настає менопауза. Тільки незначна частина фолікулів входить у стадію фінального дозрівання: з моменту менархе до менопаузи приблизно 400 фолікулів досягають повного розвитку й овуляції.

Зниження фертильності починається з 31-го року життя, знижується в кожному наступному циклі за відсутності вагітності у попередніх. Суттєве зниження фертильності починається у віці 36 років і наближається до нуля в 45-46 років. Передчасне виснаження яєчників спостерігається у жінок різних вікових категорій з такою частотою:

- 1:1000 жінок віком до 30 років;

- 1:250 жінок віком 30-35 років;

- 1:100 жінок віком 35-40 років.

За 10 років до остаточного припинення функції яєчників відбувається зменшення вірогідності настання вагітності. Фізіологічними механізмами, що лежать в основі зниження фертильності, пов'язаного з віком, є зменшення кількості та зниження якості ооцитів, хромосомні аномалії.

Частота самовільних абортів у жінок після 36 років статистично вища (M.L. Naadsma, 2010). У віці 33 роки під час проведення екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) спостерігається близько 33%, 39 років – 67%, 43 роки – 83% аномальних ембріонів (A. Pellicer, 2008), що пов'язують із збільшенням генетично аномальних яйцеклітин.

Ще однією з можливих причин погіршення якості яйцеклітин може бути зниження концентрації мітохондріальної ДНК, що було виявлено у пацієнок зі зниженим оваріальним резервом, порівняно з нормогонадотропними жінками (P. May-Panloup, 2005). Відомо, що мітохондрії беруть участь у багатьох внутрішньоклітинних процесах: продукції АТФ, регуляції апоптозу, обмін Са, піримідину та ін. Знижена мітохондріальна маса ооцитів може призводити до погіршення здатності до запліднення і розвитку ембріонів.

Ще одним можливим механізмом зменшення з віком кількості та якості ооцитів може бути зниження чутливості до ФСГ, ЛГ (особливості рецепторного апарату: генетично зумовлені або набуті).

Далі розглянемо найбільш поширені методи визначення оваріального резерву.

Визначення інгібіну В

Інгібін В – глікопротеїн, що виробляється клітинами гранулози і теки яєчників, клітинами Сертолі яєчок і являє собою багатофункціональну речовину, яка бере участь у регуляції продукції ФСГ. Крім основної і загальновідомої ролі у регуляції секреції ФСГ, його вважають паракринним регулятором функції яєчників і яєчок, він бере участь у регуляції матково-плацентарної функції. Більш активно інгібін В виробляється клітинами гранулози фолікула, що росте, і тому дає можливість оцінити активність яєчників. Зниження плазматичного рівня інгібіну В на третій день менструального циклу дає змогу передбачити зниження активності яєчників до того часу, коли можна буде констатувати збільшення рівня ФСГ (Danforth et al., 1998; Seifer et al., 1999; Fried et al., 2003). На рівень інгібіну В може впливати кількість жирової тканини у пацієнтки (Tinkanen et al., 2001), тобто у пацієнок зі збільшеною масою тіла фолікули виробляють менше інгібіну В, ніж у жінок з нормальною вагою. Високу чутливість (81%) і специфічність визначення інгібіну В було визначено у групі пацієнок з рівнем 56 пг/мл і менше щодо кількості отриманих ооцитів при проведенні контрольованої суперовуляції яєчників під час застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) (Ficocioglu et al., 2003). У разі використання рівня 40 пг/мл як порогового значення інгібіну В чутливість тесту для виявлення поганих відповідачів під час проведення ДРТ становила 87% (Muttukrishna et al., 2005). На жаль, у повсякденній практиці немає чіткого визначення рівня інгібіну В за нормального і зниженого оваріального резерву.

Визначення рівня АМГ

Інший метод, що базується на визначенні рівня АМГ, вважають у наш час більш надійним маркером оваріального резерву і репродуктивного потенціалу жінки. АМГ виробляється клітинами гранулози дрібних фолікулів, поки вони не набудуть чутливості до ФСГ (Velde, Pearson, 2002). АМГ вважають регулятором так званого рекрутингу (вибір певної кількості фолікулів, що починають рости під впливом ФСГ), що запобігає виснаженню примордіальних фолікулів (Themmen, 2005). Рівень АМГ знижується з віком (de Vet et al., 2002) і дає змогу передбачити реакцію яєчників на стимуляцію овуляції (van Rooij et al., 2002; Seifer et al., 2002; Fanchin et al., 2003). Крім того, АМГ – єдиний маркер оваріального резерву, незалежний від фази циклу.

Доведено, що рівень АМГ у пацієнок з полікістозними яєчниками у 2-4 рази вищий, ніж у нормогонадотропних жінок (Laven et al., 2004; Mulders et al., 2004; Piltonen et al., 2005). Межі норми для АМГ дуже широкі, й не існує чіткої межі рівня АМГ, що дало б змогу однозначно встановлювати діагноз «знижений оваріальний резерв» або «синдром полікістозних яєчників» (СПКЯ).

Зважаючи на те що рівень АМГ дає змогу визначити пацієнток з потенційно слабкою, нормальною і надмірною реакцією на стимуляцію, бажано застосовувати цей маркер у рамках обстеження жінок перед проведенням ДРТ. При значеннях АМГ менше 1 нг/мл у протоколах контрольованої суперовуляції яєчників, як правило, отримували менше 8 яйцеклітин і спостерігали збільшення загальної дози препаратів ФСГ, які застосовували під час стимуляції. При значеннях більше 3 нг/мл відбувалося суттєве збільшення частоти синдрому гіперстимуляції яєчників. Низькі значення АМГ супроводжувалися збільшенням частоти зняття з програми ЕКЗ, що було пов'язано з малою кількістю або низькою якістю фолікулів і яйцеклітин. У пізньому репродуктивному віці (40 років і більше) рівень АМГ нижчий на 65% у жінок з ожирінням 0,016 нг/мл порівняно з 0,046 нг/мл у жінок з нормальною масою тіла.

Порівняно з таким традиційним маркером оваріального резерву, як ФСГ, значення АМГ більш стабільне в різних фазах циклу і в різних циклах. Так, рівень ФСГ часто не відображає ранні стадії зниження оваріального резерву.

Визначення рівня ФСГ

Більшість лікарів, які спеціалізуються на лікуванні безпліддя, визначають базальний рівень ФСГ (вимірюють на 2-3-й день менструального циклу) як маркер оваріального резерву, незважаючи на те що він є не дуже надійним маркером (Wolff, Taylor, 2004). Рівень ФСГ на третій день менструального циклу залежить від багатьох факторів: інгібіну, активіни, естрадіолу, фолістатину (Velde, Pearson, 2002). З практичної точки зору основною проблемою є велика варіабельність рівня ФСГ між менструальними циклами і визначення рівня ФСГ у жінок з нерегулярним циклом, наприклад при СПКЯ. Доцільність рутинного визначення рівня ФСГ з метою оцінки оваріального резерву у наш час піддається дискусії (Bancsi et al., 2003; Wolff, Taylor, 2004). Рівень ФСГ, що перевищує 40 МО/мл, вважають значенням, характерним для менопаузи. При значеннях ФСГ менше 10 МО/мл (особливо



Г.В. Стрелко

в разі одночасного визначення рівня E2 при значеннях менше 50 пг/мл) можна вважати, що у жінки нормальний оваріальний резерв (С.Н. de Koning, 2008).

Вимірювання базального ФСГ є простим методом оцінки оваріального резерву, але не дуже надійним для визначення жінок зі зниженим оваріальним резервом, адже його рівень може знижуватися при збільшенні рівня естрадіолу (персистенція фолікула, передчасний ріст фолікулів та ін.). Тільки в разі високої верхньої межі його можна застосовувати з цією метою. У поєднанні з іншими методами, такими як вік, підрахунок антральних фолікулів, АМГ, він може бути корисним для визначення потенційної реакції на стимуляцію. Базальний рівень ФСГ не дає змоги передбачити вірогідність настання вагітності особливо у молодих жінок з регулярним менструальним циклом.

Підрахунок антральних фолікулів

Підрахунок антральних фолікулів (ПАФ) у яєчниках з допомогою трансвагінального ультразвукового сканування викликав значний інтерес фахівців як новий тест для визначення оваріального резерву. Велика кількість авторів відмічала зниження кількості антральних фолікулів у жінок старшої вікової групи (Ruess et al., 1996). Численні дослідження продемонстрували перевагу ПАФ над визначенням базального ФСГ у передбаченні зниженої відповіді яєчників на стимуляцію (Hendriks et al., 2005). Хоча ПАФ сьогодні вважають одним із кращих методів визначення оваріального резерву, залишається не до кінця вирішеним питання, як визначити антральні фолікули: як ті, що мають 2-10 мм або 2-5 мм (Frattarelli et al., 2003; Hansen et al., 2003; Bancsi et al., 2004).

Залишається не з'ясованим до кінця визначення межі великої та малої кількості антральних фолікулів (Bancsi et al., 2004). Під час проведення програм ЕКЗ більшість авторів вважають, що візуалізація 2-4 антральних фолікулів перед початком стимуляції свідчить про поганий прогноз для отримання вагітності й високу ймовірність зняття з програми у зв'язку з відсутністю або надто зниженою реакцією на стимуляцію гонадотропінами (Elter et al., 2005). Не треба забувати і про міжциклову варіабельність кількості антральних фолікулів, яка більш виражена у молодих жінок і в пацієнок з нормальною кількістю астральних фолікулів (Hansen et al., 2003; Bancsi et al., 2004). Було продемонстровано, що ПАФ – більш надійний маркер оваріального резерву, ніж базальний рівень ФСГ і вік, для визначення вірогідності настання вагітності у жінок старшої вікової групи (Klinkert et al., 2005; Muttukrishna et al., 2005).

Передбачити з допомогою ПАФ, чи настане вагітність шляхом ДРТ, досить важко (Bancsi et al., 2002; Hendriks et al., 2005), адже таким чином можна визначити тільки потенційну кількість фолікулів й ооцитів. Стосовно якості яйцеклітин не знайдено чіткого взаємозв'язку з невеликою їх кількістю.

У разі застосування ДРТ проведення ПАФ є дуже корисним для вибору схеми контрольованої суперовуляції яєчників. Так, більшість авторів рекомендують застосовувати довгий протокол або протокол малих доз за нормального оваріального резерву (близько 10 або більше), короткий – з антагоністами

Продовження на стор. 36.

Г.В. Стрелко, к.м.н., Інститут генетики репродукції, м. Київ

Клінічне значення оцінки оваріального резерву в жінок, які страждають на безпліддя

Продовження. Початок на стор. 35.

при СПКЯ (більше 20 фолікулів в обох яєчниках) і так звані модифіковані протоколи у разі дуже низького резерву (2-4 фолікули).

Базальний рівень естрадіолу

Збільшений базальний рівень естрадіолу дає змогу передбачити знижену відповідь на стимуляцію в циклах ДРТ, навіть коли базальний рівень ФСГ нормальний (Evers et al., 1998). Серед жінок віком 24-50 років з регулярним менструальним циклом не знайдено відмінностей у рівнях естрадіолу на 2-3-й день менструального циклу й не продемонстровано статистично значимої різниці стосовно старіння.

Клінічне значення вимірювання базального E2 для визначення оваріального резерву викликає дискусію, воно більш доцільне у поєднанні з визначенням ФСГ, АМГ, ПАФ.

Об'єм яєчників

У жінок з маленькими яєчниками (<3 см) частота зняття з програм ЕКЗ вища (Sharara, McClamrock, 1999). Було також продемонстровано, що маленький об'єм яєчників співвідноситься з кількістю фолікулів, але не з числом отриманих під час пункції ооцитів (Tomas et al., 1997). Кореляція була знайдена між об'ємом яєчників й успіхом у програмах ДРТ (Syrop et al., 1995; Lass et al., 1997). Крім того, автори досліджень дають різні визначення нормального об'єму яєчників в окремих вікових групах.

Біопсія яєчників

Біопсія яєчників (Lambalk et al., 2004) не визнана корисним тестом для визначення оваріального резерву. Крім того, що вищезгадана методика є інвазивною, теоретично вона може давати невідомі негативні наслідки, такі як атрофічні зміни в яєчнику. Зважаючи на неоднорідний розподіл фолікулів у яєчнику, біопсія не може бути надійним тестом для оцінки репродуктивного старіння. Використання біопсії яєчників у прогнозуванні ймовірності настання вагітності не досліджена.

Динамічний тест із кломіфену цитратом

На 2-3-й день циклу визначають рівень ФСГ й E2. Потім жінка приймає 100 мг кломіфену цитрату протягом 5 днів, і на 10-й день циклу повторно визначають рівень E2 й ФСГ. При значеннях ФСГ на 3-й і 10-й день циклу менше 12 мМО/мл й E2 менше ніж 75 пг/мл на 3-й день циклу оваріальний резерв вважають нормальним. Треба зауважити, що порогові значення ФСГ й E2 можуть відрізнятися залежно від лабораторії.

Так, під час вивчення популяції жінок, які страждали на безпліддя з аномальним значенням тесту, тобто зі зниженим оваріальним резервом (n=236), було виявлено, що 3% з них були віком до 30 років, 7% – 30-34 роки, 10% – 35-39 років і 26% – 40 років і старші (R.T. Scott, 1993). Подібні результати з виявлення зниженого оваріального резерву в популяції продемонстрували й інші автори.

Підсумовуючи вищесказане, про зниження активності яєчників можна говорити в разі:

- ◆ ФСГ >10 (15-20) мМО/мл;
- ◆ АМГ <1-0,5 пг/мл;
- ◆ інгібіну В <45 пг/мл;
- ◆ віку >40 років;
- ◆ невеликої кількості антральних фолікулів (2-4);
- ◆ поганій відповіді під час попередніх спроб;
- ◆ збільшеної маси тіла.

За даними різних авторів, серед пацієнток, яким проводили лікувальні програми із застосуванням ДРТ, частота зниженої відповіді (тобто у них не отримали адекватної кількості зрілих фолікулів і/або відповідного рівня естрадіолу після стимуляції) залежно від застосованих критеріїв становить 5-23% (Ben-Rafael et al., 1991).

Ефективність ДРТ у пацієнток зі зниженою відповіддю становить 3-20%, що нижче, ніж у жінок з нормальною відповіддю (30-45%). Водночас серед таких пацієнток спостерігають високий відсоток зняття з програми через відсутність яйцеклітин або зниженої якості ембріонів: 24-68% (Tanbo et al., 1990). Частота самовільних абортів серед слабких відповідачів (M.L. Naadsma, 2010) віком понад 36 років статистично вища, що підтверджує зв'язок між кількістю ооцитів, відповіддю на стимуляцію і якістю яйцеклітин. Під час проведення ДРТ у таких пацієнток, як правило, спостерігається:

- ◆ знижена чутливість до ФСГ, ЛГ (особливості рецепторного апарата: генетично зумовлені, набуті);
- ◆ збільшення тривалості стимуляції;
- ◆ збільшення сумарної дози ФСГ під час стимуляції;
- ◆ зниження якості ооцитів;
- ◆ знижений потенціал до росту, розвитку й імплантації ембріонів.

Про збільшений оваріальний резерв можна говорити у разі:

- ◆ АМГ >3 нг/мл;
- ◆ молодого віку;
- ◆ великої кількості антральних фолікулів (>20);
- ◆ збільшеного об'єму яєчників;
- ◆ синдрому гіперстимуляції яєчників у попередніх циклах стимуляції.

У таких випадках лікар обов'язково має враховувати збільшений ризик синдрому гіперстимуляції яєчників у разі призначення стимулюючої терапії та можливі шляхи його попередження.

Висновки

1. Жінок віком 20-30 років необхідно інформувати про невідворотне зниження фертильності з віком (після 37-40 років), у тому числі в разі застосування ДРТ. Єдина методика ДРТ, успішність якої не знижується з віком, – це лікування із застосуванням яйцеклітин донора.

2. Зважаючи на зниження фертильності після 35 років і збільшення терміну, необхідного для настання вагітності в такому віці, жінок старшого віку необхідно направити на обстеження з приводу безпліддя в разі відсутності вагітності через 6 місяців безуспішних спроб.

3. Визначення оваріального резерву має бути запропоноване жінкам віком ≥ 35 або <35 років у разі наявності факторів ризику зменшеного оваріального резерву, наприклад один яєчник, попередні хірургічні втручання на яєчниках, слабка відповідь на стимуляцію, попередня хіміотерапія або опромінення, безпліддя нез'ясованого генезу.

4. Визначення оваріального резерву перед проведенням ДРТ може бути корисним, але не дає змоги передбачити вірогідність настання вагітності в разі низьких показників.

5. Частота настання вагітності у разі проведення стимулюючої терапії низька у жінок віком понад 40 років. У разі відсутності вагітності після декількох циклів гормональної стимуляції яєчників необхідно запропонувати ЕКЗ, адже сьогодні цей метод лікування безпліддя дає найкращі результати за найкоротший термін.

6. Єдине ефективне лікування у разі виснаження функції яєчників або їх старіння – донорія ооциту. Жінкам зі зменшеним оваріальним резервом необхідно запропонувати донорію ооциту, оскільки цей метод є набагато ефективнішим у таких пацієнток, ніж гормональна стимуляція або ЕКЗ з власними яйцеклітинами.

7. Жінок треба інформувати про збільшений ризик спонтанного переривання вагітності й підвищення частоти хромосомних аномалій з віком. У разі настання вагітності жінкам старшого віку бажано рекомендувати пренатальний скринінг у спеціалізованих центрах.

О.В. Грищенко, д.м.н., професор, Харківська медична академія последипломного образования.

Многплодная беременность

В последние десятилетия все чаще поднимаются вопросы о необходимости развития системы акушерского сопровождения для обеспечения безопасного материнства. Успешная демографическая политика государства возможна лишь при создании таких условий, при которых каждая наступившая беременность закончилась бы рождением живых здоровых детей. В обществе сложилась тенденция к сохранению значительно повышенного уровня бесплодия в популяции, в связи с чем широко внедряются современные методы его лечения. Это привело к тому, что параллельно наблюдается несколько объективных факторов, которые серьезно могут влиять на целый ряд акушерских показателей. В большей степени это касается возникновения и развития многоплодной беременности (МБ), являющейся вариантом нормы, когда в матке прикрепляются и развиваются два и более эмбриона.

Данные мировой статистики свидетельствуют о существенных различиях в частоте наступления МБ у разных народов. Так, низкий уровень МБ (2-7 на 1000 беременностей) регистрируется в странах Дальнего Востока (Япония, Тайвань, Гавайи), а высокий (более 20 на 1000 беременностей) – в части стран Африки, особенно в Нигерии, на Сейшельских островах, в Зимбабве. Достаточно высок он и в части Трансвааля, Америки, на Багамских островах, в Доминиканской Республике, на Ямайке. Россия относится к группе стран с низким показателем многоплодных родов. По данным официальной статистики МЗ РФ, доля многоплодных родов в последние годы менялась незначительно. Она составляла 7,6 и 7,4 на 1000 родов в 1994 и 1998 гг. соответственно. Причем двойни среди МБ составляли около 99%. После 1980 года на 50% увеличилась частота двоен, а трое и большего количества плодов выросла на 40%. В Украине также прослеживается подобная тенденция. Так, согласно данным литературы, начиная с 2000 года в Украине фиксируется рост количества случаев МБ на 30%. При этом только за последние пять лет количество МБ возросло более чем на 20%, а также и тройняшек – их стало рождаться на 21% больше, чем раньше. В Украине регистрируется показатель МБ 8,7 на 1000 родов.

Этому факту есть вполне доказательные научные объяснения. Не последнее место среди факторов, способствующих рождению близнецов, занимает наследственность, которая в большей мере передается по женской линии. Известно, что в семьях, где есть близнецы, этот феномен, как правило, повторяется в поколениях. Изменения в социуме привели к тому, что многие женщины сегодня не торопятся выполнять свою очень важную функцию – рождение детей, а откладывают ее реализацию на более поздний возраст. При этом природа, перестраховываясь, преподносит вечно занятой маме сюрприз – в виде двоих, а то и троих деток сразу! Медики этому рады, но и очень встревожены, ведь риск осложнений при МБ также возрастает и зависит как от количества плодов в матке, так и прямо пропорционален возрасту женщины. Так, вероятность материнской смерти во время МБ почти в три раза выше, чем при обычной беременности.

Определенным образом влияют на появление МБ также нарушения менструального цикла у женщин и различные формы бесплодия. Это связано с тем, что эти пациентки в процессе терапии основного заболевания получают различные виды гормонального лечения, а многие из них и стимуляцию овуляции. Одной из причин МБ может явиться и гормональная контрацепция, так как после ее отмены наблюдается так называемый эффект рикошета. При этом у совершенно здоровых женщин чаще

возникает суперовуляция. Не последнее место среди факторов, резко увеличивающих вероятность наступления МБ, занимает широкое внедрение современных репродуктивных технологий. Так, проведение программы IVF повышает вероятность беременности двойней в 20 раз, а тремя и более плодами – в 400 раз. Это связано с тем, что поначалу для большей эффективности программы ЭКО специалисты проводили перенос достаточно большого количества эмбрионов. В результате значительно увеличилось количество двоен, а также трое и большего количества плодов, что привело к заметному росту акушерских осложнений при МБ находится в прямой зависимости от количества плодов, в той же мере это касается и значительного повышения рисков и для плодов (маловесность, глубокая незрелость, недоношенность, дыхательные расстройства и др.). Исходя из этого, в последние годы репродуктологи ограничили число переносимых эмбрионов. Так, в Украине стараются переносить не более двух эмбрионов, если нет каких-либо отягощающих факторов.

Принципиальным моментом является также то, о каком виде МБ идет речь. Различают однойцовых и двухйцовых близнецов. Однояйцовые (монозиготные близнецы) появляются, как правило, в результате деления из одной яйцеклетки и оплодотворены одним сперматозоидом. В течение первых двух недель беременности происходит расщепление зиготы на две симметричные генетически идентичные половинки, которые имеют одинаковый наследственный потенциал, хотя развиваются самостоятельно и всегда похожи (полиэмбриония), и являются однополыми. У них единая плацента. Если процесс расщепления, который происходит после 13-го дня развития, не приводит к полному разделению близнецов, как следствие, возникают осложнения в виде сращения (сиамские близнецы), формирования аномалий развития плода. Генотип монозиготных близнецов идентичен на 100%.

Двухйцовые (дизиготные) близнецы составляют две трети всех МБ и зачастую несут наследственный характер. Они возникают из двух яйцеклеток, образовавшихся как в одном, так и в разных фолликулах (полиовуляция). Возможно также оплодотворение двух и более яйцеклеток, созревающих в одном фолликуле. Дизиготные близнецы (братья, сестры) рождаются одновременно и имеют 50% общих генов. Они могут быть как одно-, так и разнополыми в отличие от монозиготных.

С биологической точки зрения, МБ характерна в большей мере животному миру, и для этого имеются различные биологические механизмы. В то же время, возникая у человека, многоплодие предъявляет повышенные требования