

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»**

На правах рукописи

БУГЕРЕНКО АНДРЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ

**СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ МОНОХОРИАЛЬНОЙ
ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНИ: ВНУТРИУТРОБНАЯ
ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ, ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ,
ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**

3.1.4. — акушерство и гинекология

**ДИССЕРТАЦИЯ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

Научный консультант: профессор,
д.м.н. Панина Ольга Борисовна.

Москва

2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	19
1.1. Ключевые особенности монохориальной беременности	19
1.2. Этиология монохориальной беременности	22
1.3. Ангиоархетиктоника монохориальной плаценты	23
1.4. Материнские осложнения многоплодной беременности	32
1.5. Специфические осложнения монохориальной беременности и механизм их возникновения	35
1.6. Фетальные осложнения МХДА двойни, ассоциированные с трансфузионными синдромами и неспецифические	43
1.7. Заболеваемость новорожденных из МХДА двоен со специфическими осложнениями	56
1.8. Диагностика и существующие методы лечения специфических осложнений МХДА двойни	77
ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	88
2.1. Дизайн исследования	88
2.2. Клиническая характеристика пациенток	89
2.2. Своевременное и запоздалое выявление специфических осложнений МХДА двойни	89
2.3. Методы профилактики и терапии материнских осложнений	91
2.4. Методы лечения специфических осложнений	91
2.4.1. Методы лечения СФФТ	91
2.4.2. Методы лечения ССЗРП	96
2.4.3. Методы лечения САП	97
2.5. Оценка влияния ангиоархитектоники на возникновение специфических осложнений МХДА двойни	98

2.6. Эволюция оборудования и методики фетоскопии как метода лечения специфических осложнений	100
2.7 Характеристика использованных статистических методов	103
ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	104
3.1. Течение и исход беременности у пациенток с МХДА двойней	104
3.1.1 Течение и исход беременности при СФФТ	109
3.1.2. Течение и исход беременности при СОАП	138
3.1.3. Течение и исход беременности при ССЗРП	140
3.1.4. Течение и исход беременности при САП	142
3.2. Особенности ангиоархитектоники при специфических осложнениях МХДА двойни	147
3.2.1. Ангиоархитектоника при СОАП	148
3.2.2. Ангиоархитектоника при ССЗРП	149
3.2.3. Ангиоархитектоника при СФФТ	152
3.3. Осложнения фетоскопии	155
3.3.1 Интраоперационные осложнения ФЛКА	158
3.3.2. Ранние послеоперационные осложнения	167
3.3.3. Поздние послеоперационные осложнения	168
3.4. Постнатальная заболеваемость и смертность при двойнях	173
3.4.1. Здоровье детей при неосложненной МХ двойне	174
3.4.2. Здоровье детей при СФФТ	174
3.5. Комплексный алгоритм ведения монохориальной многоплодной беременности	180
ГЛАВА IV ОБСУЖДЕНИЕ	186
ВЫВОДЫ.....	235
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	237
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ	239

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АА	— артериоартериальный
АВ	— артериовенозный
АТ	— ангиотензин
БЛД	— бронхолегочная дисплазия
БПР	— бипариетальный размер
ВВ	— веновенозный
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии
ГСД	— гестационный сахарный диабет
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДЦП	— детский церебральный паралич
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИМТ	— индекс массы тела
ИР	— индекс резистентности
ИЦН	— истмико-цервикальная недостаточность
КТР	— копчико-теменной размер
МВК	— максимальный вертикальный карман
МНУП	— мозговой натрийуретический пептид
МоМ	— множитель отклонения от медианы
МСК	— максимальная скорость кровотока
МХДА	— монохориальная диамниотическая
НМГ	— низкомолекулярные гепарины
НЭК	— некротизирующий энтероколит
ОГ	— окружность головы
ОЖ	— окружность живота
ОРИТН	— отделение реанимации интенсивной терапии новорожденных
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ОВТПЖ	— обструкция выходного тракта правого желудочка
ПИ	— пульсационный индекс
ПИОВ	— преждевременное излитие околоплодных вод
ПМП	— предполагаемая масса плода
пСАП	— постфетоскопический синдром анемии-полицитемии
ПЭП	— постнатальная энцефалопатия
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САП	— синдром анемии-полицитемии
СДО	— систолодиастолическое отношение
СМА	— средняя мозговая артерия
СОАП	— синдром обратной артериальной перфузии
СО	— специфические осложнения
ССЗРП	— синдром селективной задержки роста плода
СФФТ	— синдром фето-фетальной трансфузии
ТВП	— толщина воротникового пространства
УЗ	— ультразвуковой
УЗИ	— ультразвуковое исследование (эхография)
ФЛКА	— фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов
ФРЭС	— фактор роста эндотелия сосудов
ЦДК	— цветное доплеровское картирование
ЦПО	— цереброплацентарное отношение
ЧСС	— частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В современном мире перед промышленно развитыми государствами остро стоит демографическая проблема. Наблюдается стойкая тенденция не только к снижению количества беременностей, заканчивающихся рождением ребенка, но и к постепенному росту числа бесплодных пар [22]. Среднее количество детей в семье не обеспечивает зачастую даже простого воспроизводства населения [22]. Все более поздним становится возраст женщин, рожаящих первого ребенка [43, 83]. Имеются данные, что поздний репродуктивный возраст является фактором риска многоплодия [23]. Наступление беременности после прекращения длительного периода гормональной контрацепции также повышает вероятность возникновения многоплодной беременности [185].

Эти неблагоприятные тенденции заставляют искать пути решения демографической катастрофы не только в медицинской, но и в политико-экономической плоскости. Тем не менее, без решения медицинских проблем в первую очередь все остальные пути исправления демографической ситуации могут оказаться малоэффективными.

Одним из путей, ведущих к успеху, несомненно, является совершенствование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Этот раздел современной репродуктологии позволяет познать счастье родительства тем парам, которым по тем или иным причинам недоступна естественная фертильность.

Все более широкое применение ВРТ закономерно приводит к устойчивому росту числа многоплодных беременностей во всем мире, приблизительно треть всех рождающихся в США близнецов рождаются в результате ВРТ [135]. В России статистика сопоставима с таковой в мире [1]. Многоплодная беременность с точки зрения акушера-

гинеколога относится к беременности высокого риска. Количество неблагоприятных перинатальных исходов при двойне гораздо выше, чем при одноплодной беременности [74]. По статистике одна внутриутробная гибель плода приходится на 12,5% монохориальных и 2,5% бихориальных двоен до 24 недель и на 4,9% и 2,8% после 24 недель беременности [159, 245].

Согласно данным популяционного исследования, проведенного в США Национальным центром Статистики Здоровья, частота рождения детей с очень низкой массой тела при многоплодной беременности в 10 раз выше, чем при одноплодной, неонатальная смертность выше в 7,1 раза, детская смертность — в 5,4 раза [348].

По мнению большинства исследователей, основной причиной перинатальных потерь при многоплодной беременности являются глубокая недоношенность и низкие массо-ростовые показатели при рождении, причем недоношенность среди причин стоит на первом месте [210]. В исследованиях M. Gardner et al. [34] частота преждевременных родов при беременности двойней составила 54%, более высокую частоту преждевременных родов в своих исследованиях выявили Л.Г. Сичинава и др. [4], согласно их данным при монохориальной беременности она достигает 64,2%. При моноамниотической (МА) двойне, частота которой составляет 5% среди монохориальных беременностей, гибель плодов достигает 50-70% [159, 245]. Перинатальная смертность при монозиготной двойне в три раза выше, чем при дизиготной [23, 32, 45, 75, 89].

В связи с увеличением риска возникновения многоплодия при переносе двух и более эмбрионов переход к методике переноса единственного эмбриона становится общепринятой чертой современной репродуктологии [25–27]. Действительно, перенос единственного эмбриона способен предотвратить полихориальную многоплодную беременность, но никак не позволяет избежать возникновения

монохориального многоплодия. Только для монохориальной многоплодной беременности характерны так называемые специфические осложнения (СО), приводящие к неблагоприятным исходам. Эти осложнения — трансфузионные синдромы — связаны именно с монохориальным типом плацентации. К этой группе патологических состояний относятся: синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ), синдром анемии-полицитемии (САП), синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП). Редкой формой СФФТ является синдром обратной артериальной перфузии (СОАП).

Все перечисленные осложнения являются потенциально опасными не только с точки зрения перинатальных потерь, но и несут зачастую прямую угрозу жизни и здоровью матери. Достижения современного акушерства позволили снизить как материнскую смертность, так и перинатальные потери до минимальных за всю историю человечества значений, однако это в большей степени относится к одноплодной беременности. На первый план сегодня выходят задачи сохранения репродуктивного потенциала, снижение перинатальных потерь при более редких вариантах беременности, к которым относится и монохориальная двойня. Перед акушерами стоит комплексная проблема: не только избежать неблагоприятного перинатального исхода, но и увеличить шансы на достижение хороших показателей здоровья и социальной адаптации детей, которые раньше не выживали или становились тяжелыми инвалидами.

Степень разработанности научной темы

Изменение репродуктивного поведения населения, особенно откладывание рождения первого ребенка на возраст позднего репродуктивного периода жизни женщины, когда материальные и карьерные вопросы решены, ставит перед современной медицинской наукой серьезные научно-практические задачи. В области лечения бесплодных пар имеются несомненные успехи, однако этого

недостаточно. Достижение беременности, как таковой, ещё не гарантирует успешного её завершения и рождения ребенка. Давно отмечено, что применение ВРТ увеличивает число многоплодных беременностей [86]. В связи с этим достаточно распространенной практикой стал перенос единственного эмбриона в программе ВРТ [25]. Однако, монохориальная двойня как раз и возникает из одной оплодотворенной яйцеклетки, т.е. ВРТ приводит к резкому увеличению частоты наблюдения именно монохориальной многоплодной беременности по сравнению со среднепопуляционной [312].

В литературе также широко обсуждаются и отдельные аспекты беременности монохориальной двойней, как неосложненной, так и с наличием специфических осложнений, однако комплексный подход к этой проблеме до настоящего времени окончательно не выработан. Огромным успехом современной медицины стало появление методов хирургической коррекции специфических осложнений, в том числе и фетоскопических операций [De Lia J.E., 1990; Quintero R. A., 2000], однако процесс совершенствования хирургической техники и методики операций продолжается.

Актуальными научно-практическими направлениями на данный момент являются: разработка алгоритма ведения МХДА двойни начиная с этапа ранней диагностики типа хориальности; уточнение показаний и противопоказаний к инвазивным методам лечения; совершенствование периоперационного обеспечения, в частности – решение вопроса о необходимости и возможности выполнения трансвагинального серкляжа перед фетоскопическим вмешательством; прогнозирование исходов хирургического лечения специфических осложнений в зависимости от различных факторов. На сегодняшний день недостаточно исследовано влияние особенностей динамики прогрессирования специфических осложнений на исход беременности. Мало изучены особенности

ангиоархитектоники монохориальной плаценты при сочетании СФФТ и ССЗРП.

Актуальными научно-практическими направлениями является разработка алгоритмов ведения МХДА двойни, в том числе со специфическими осложнениями, начиная с этапа ранней диагностики типа хориальности. Также важна конкретизация показаний и противопоказаний для инвазивных методов лечения, совершенствование периоперационного обеспечения, в частности — решение вопроса о необходимости и возможности выполнения серкляжа перед инвазивным вмешательством; прогнозирование исходов фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов (ФЛКА) в зависимости от конкретных факторов; оптимизация оказания помощи новорожденным на всех этапах выхаживания и реабилитации детей первых трех лет жизни.

Таким образом, в настоящее время остаются нерешенными ряд вопросов, требующих дальнейшего исследования. Все вышеизложенное обусловило постановку цели и формулирование задач нашего исследования.

Цель исследования

Улучшить перинатальные исходы монохориальной диамниотической двойни за счет оптимизации предоперационной подготовки, выбора оптимального гестационного срока и методики внутриутробной хирургической коррекции специфических осложнений, послеоперационной тактики, персонифицированного подхода к ведению беременности и родов.

Задачи исследования

1. Сравнить течение беременности и перинатальные исходы у пациенток с дихориальной и монохориальной диамниотической (в отсутствие специфических осложнений) двойней.
2. Уточнить влияние специфических осложнений монохориальной диамниотической двойни (синдрома фето-фетальной трансфузии,

синдрома анемии-полицитемии, синдрома селективной задержки роста плода, синдрома обратной артериальной перфузии) на течение и исход беременности.

3. Установить значимость анатомо-топографических факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на результаты внутриутробной хирургической коррекции специфических осложнений монохориальной диамниотической двойни.

4. Оценить влияние антиоархитектоники плаценты на срок манифестации синдрома фето-фетальной трансфузии, степень его тяжести и скорость прогрессирования заболевания.

5. Обосновать зависимость результатов фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов у пациенток с монохориальной диамниотической двойней при наличии специфических осложнений от предоперационной подготовки и показателей длины шейки матки при УЗ-цервикометрии.

6. Сопоставить сроки гестации на момент операции фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов, варианты техники доступа в амниотическую полость плода-реципиента, методики коагуляции плацентарных анастомозов с перинатальными исходами после внутриутробной коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии.

7. Выявить возможность управления факторами риска неблагоприятного исхода беременности после внутриутробной хирургической коррекции специфических осложнений монохориальной диамниотической двойни.

8. Разработать алгоритм ведения пациенток с монохориальной диамниотической двойней и специфическими осложнениями.

Научная новизна результатов диссертационной работы

На большом клиническом материале проанализированы течение и исходы беременности двойней в зависимости от типа хориальности, проведена комплексная оценка факторов, влияющих на материнские и

фетальные осложнения. Определена частота и структура материнских осложнений в сравнении с дихориальной двойней. Оценен вклад специфических осложнений МХДА двойни в перинатальные потери. Доказано, что подавляющее число наблюдений неблагоприятных исходов МХДА беременности ассоциировано со специфическими осложнениями, наиболее значимыми из которых являются СФФТ и СОАП.

Особый акцент в исследовании сделан на хирургическую коррекцию специфических осложнений монохориальной диамниотической двойни. Дана оценка анатомо-топографических факторов внутриматочного пространства с точки зрения их влияния на технические особенности, сложность выполнения внутриутробных вмешательств, а также на течение и исход беременности после оперативного лечения специфических осложнений.

На основе анализа большого числа внутриутробных операций, выполненных по различным методикам, усовершенствована методика последовательной селективной коагуляции анастомозов при сочетании СФФТ и ССЗРП. Фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов для лечения спонтанного САП применена впервые в нашей стране.

Показано, что возникновение СФФТ может наблюдаться в отсутствие крупных артериовенозных (АВ) анастомозов. При таком варианте ангиоархитектоники интраоперационно выявляется не менее двух АВ анастомозов среднего диаметра, при отсутствии артериоартериальных (АА) анастомозов и малом количестве (менее 3) анастомозов малого диаметра.

Отработан алгоритм предоперационного планирования у пациенток, нуждающихся в оперативном лечении специфических осложнений МХДА двойни. Показано, что длина шейки матки менее 25 мм требует рассмотрения вопроса о наложении циркулярного шва на шейку матки или установки акушерского pessaria. Определено, что

полное купирование симптомов угрозы прерывания беременности на протяжении не менее суток перед вмешательством снижает риск ранних послеоперационных осложнений.

Выжидательная тактика при переднем расположении плаценты впервые применена при отсутствии внеплацентарной точки доступа. Выявлено, что пролонгирование беременности на срок от 1 до 2 недель под тщательным ультразвуковым (УЗ) контролем способно обеспечить, вследствие миграции плаценты, безопасный внеплацентарный доступ в амниотическую полость плода-реципиента. В период данного наблюдения при наличии показаний (быстрое нарастание многоводия) допустимо применять амниоредукцию. Показано, что такая тактика даже при прогрессировании СФФТ за время наблюдения со 2 до 3 стадии не приводит к ухудшению результатов лечения.

Установлено, что сочетание СФФТ и ССЗРП характеризуется худшими перинатальными исходами, а именно частой гибелью плода-донора. Впервые примененный метод коагуляция анастомозов только со стороны плода-реципиента увеличивает вероятность рождения двух живых детей.

Также показано, что при локализации зоны анастомозов в амнионе плода-донора методом выбора является выполнение локальной септостомии для выполнения селективной коагуляции анастомозов, так как неселективная коагуляция с высокой вероятностью может привести к гибели плода-реципиента.

Разработанные алгоритмы ведения беременности МХДА двойней со специфическими осложнениями после внедрения в практику позволили снизить в 13 раз перинатальную смертность, а также повысить вероятность рождения двоих живых детей с 53,6% до 78,2%.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе доказана необходимость персонализированного подхода к ведению пациенток с МХДА двойней. Выявлена бóльшая частота

различных гестационных осложнений у пациенток с монохориальным типом плацентации по сравнению с дихориальным железододефицитная анемия (ЖДА) в I-м триместре – 43,8% и 18,9%, соответственно, угроза прерывания беременности – 39,0% и 24,9%, перинатальные потери – 230‰ и 15‰, соответственно.

Разработаны алгоритмы ведения пациенток с МХДА двойней при наличии специфических осложнений. Обоснована необходимость динамического наблюдения пациенток с впервые выявленными признаками специфических осложнений МХДА двойни не реже одного раза в неделю. Доказана возможность наблюдения до III стадии СФФТ при локализации плаценты на передней стенке матки с целью улучшения вследствие миграции плаценты условий для проведения ФЛКА.

Обосновано применение хирургического лечения различных типов специфических осложнений, в том числе ССЗРП и САП. Модифицирована методика ФЛКА при сочетании СФФТ и ССЗРП.

Обоснована важность УЗИ оценки длины шейки матки при беременности МХДА СФФТ перед ФЛКА. Доказано, что при длине сомкнутой части шейки матки менее 25 мм необходимо проводить хирургическую коррекцию истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) путем наложения циркулярного шва на шейку матки.

Проведенное исследование доказало, что у пациенток со специфическими осложнениями МХДА двойни на вероятность неблагоприятного исхода беременности наибольшее влияние оказывают такие факторы, как: ранняя манифестация и быстрое прогрессирование специфических осложнений по стадиям, сочетание СФФТ и ССЗРП, расположение плаценты на передней стенке матки и срок беременности менее 18 недель на момент ФЛКА. Выявлено, что важным прогностическим критерием риска перинатальных потерь является

неселективная коагуляция анастомозов и использование прямого бестроакарного доступа в амниотическую полость.

Установлено, что дифференцированный подход к тактике ведения беременности и родов у пациенток с МХДА двойней позволяет снизить перинатальные потери до 32‰, что сопоставимо с дихориальной двойней (15‰).

Методология и методы исследования

В ходе проведенного исследования за период 2005-2020 гг были изучены и проанализированы течение и исход беременности у 841 пациентки с МХДА двойней, у 390 (46,4%) из них беременность сопровождалась специфическими осложнениями. В качестве контрольной представлена группа из 2486 пациенток с дихориальной двойней за тот же период времени.

В работе были использованы клинико-инструментальные (ультразвуковая фетометрия и трансвагинальная цервикометрия, доплерометрия в системе мать-плацента-плод, кардиотокография, нейросонографическое исследование новорожденного), лабораторные (клинический анализ крови беременной и новорожденного, параметры кислотно-основного состояния крови новорожденного) и статистические методы. Методология исследования также включала оценку эффективности хирургических методов лечения специфических осложнений МХДА двойни (321 внутриматочное хирургическое вмешательство). Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины. Произведен отбор больных и статистическая обработка результатов. Проведена оценка отдаленных результатов развития родившихся детей с использованием инструментальных методов исследования и анкетирования. Все исследования были проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Течение монохориальной многоплодной беременности со специфическими осложнениями (синдром фето-фетальной трансфузии, синдром анемии-полицитемии, синдром селективной задержки роста плода, синдром обратной артериальной перфузии) сопровождается высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений, заболеваемости и смертности новорожденных.

2. Срок манифестации СФФТ и интервал между стадиями развития синдрома определяются количеством и качеством межплодовых анастомозов, а также позволяют прогнозировать исход беременности.

3. Сочетание СФФТ и ССЗРП имеет неблагоприятное прогностическое значение, однако модифицированная техника операции позволяет снизить вероятность антенатальной гибели плода «донора».

5. На исход ФЛКА влияет локализация плаценты на передней стенке матки за счет высокой вероятности излития околоплодных вод вследствие отслоения амниотической оболочки или спонтанной септостомии в точке доступа фетоскопа в амниотическую полость. Решающее влияние на перинатальный исход оказывает срок гестации на момент ФЛКА.

6. ФЛКА является методом выбора для лечения тяжелой формы, прогрессирующего по стадиям спонтанного САП. Методика Соломон не предотвращает полностью постфетоскопический САП, однако снижает вероятность его развития.

7. Пациентки со специфическими осложнениями МХДА двойни должны наблюдаться в клинических учреждениях 3 уровня, при проведении внутриутробных вмешательств необходимо тщательное периоперационное наблюдение, включающее определения показаний к оперативному вмешательству, предоперационную подготовку,

интраоперационный мониторинг, послеоперационную терапию, определение оптимальных сроков родоразрешения.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается достаточным количеством пациенток, включенных в исследование, используемыми методами исследования, соответствующим цели и задачам исследования. Статистическая обработка данных проводилась с помощью методов непараметрической статистики. Для оценки различий качественных признаков рассчитывался критерий χ^2 . При малых объемах выборок пациенток вычислялся точный критерий Фишера. Для определения прогностической значимости критериев вычислялось отношение шансов (ОШ), за достоверные принимались значения, если границы 95% доверительный интервал (ДИ) не содержали 1,0. В качестве критического уровня значимости был принят $p < 0,05$ (ДИ 95%).

Апробация диссертации

Основные положения научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: V Конгрессе акушеров-гинекологов УФО с международным участием «Перинатальная медицина: от истоков к современности» (Екатеринбург, 2017); XXVI EUROPEAN CONGRESS – Perinatal Medicine с международным участием (Санкт-Петербург, 2018); заседании Московского общества акушеров-гинекологов (Москва, 2019); XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2019»; XVIII Ассамблее «Здоровая Москва» (Москва, 2020), XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2021); XV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2021); XVI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2022).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, сотрудников кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и врачей ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения г. Москвы (протокол №7 от 27.12.2022).

Личный вклад автора

Идея диссертационной работы и ее реализация принадлежит автору, а именно: углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы, планирование научной работы, разработка подходов, доказательство взаимосвязей, сбор клинического материала (самостоятельное выполнение фетоскопических операций, ведение пациенток в пред-, послеоперационном периоде), анализ и интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизация, статическая обработка и описание полученных данных, написание и оформление основных публикаций по теме диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3, 4, 6 паспорта специальности акушерство и гинекология.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу Государственного бюджетного учреждения города Москвы ГKB №67 им. Л.А. Ворохобова, Клинического госпиталя MD GROUP (ООО

«ХАВЕН», группа компаний «Мать и Дитя»), Клинического госпиталя «Лапино» (ООО «ХАВЕН», группа компаний «Мать и Дитя»).

Результаты работы используются в процессе обучения студентов, ординаторов и аспирантов факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, том числе 10 в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 1 - в журнале, индексируемом в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 283 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 392 источника, из них отечественных 87 и зарубежных 266. Иллюстративный материал представлен 30 таблицами и 50 рисунками.

ГЛАВА I ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Общеизвестным считается факт, что перинатальные исходы многоплодной беременности хуже, чем одноплодной. Многоплодная беременность сопряжена с высоким риском ante- и перинатальных осложнений как для матери, так и для плодов [23, 32]. Это прямо и косвенно отражается на возникновение дополнительных социальных и экономических издержек, которые несут как семьи, так и соответствующие системы здравоохранения. Особенно это касается монохориального типа плацентации, при котором помимо осложнений, связанных с многоплодием, имеются и специфические осложнения, способные приводить к тяжелым перинатальным исходам.

1.1. Ключевые особенности монохориальной беременности

Уникальной особенностью монохориального типа плацентации является общая для плодов хориальная пластина, которая всегда имеет сосудистые анастомозы, связывающие между собой кровеносные системы плодов. Это приводит к наличию специфических, обусловленных наличием анастомозов осложнений, таких как синдром фето-фетальной трансфузии, синдром анемии-полицитемии и синдром обратной артериальной перфузии [54, 57].

Впервые на определяющую роль анастомозов в системе циркуляции крови между плодами обратил Schatz. В 1875 г. он окрашивал сосуды с помощью введения цветных растворов в плаценты идентичных близнецов, извлеченные после родов и отмытые, а в 1886 г. доложил о наличии у таких близнецов «третьей системы циркуляции», в которой артерия одного плода сообщалась с веной другого через общий котиледон и в которой обеспечивается 5-10% всего кровотока плодов. В

1882 г. Schatz впервые указал на возможный патологический эффект подобной активной «гидравлической системы» межплодовой циркуляции. Тогда же им впервые был описан СФФТ. Он сообщил о наблюдении беременностей двойней с сосудистыми анастомозами в плаценте. Один из новорожденных — описанный как крупный и «отечный» погиб через 12 часов, второй — «скрюченный» и с задержкой в росте после 53 часов.

В 20-х годах прошлого века Mutel и Vermelin изучали анастомозы, расположенные на различной глубине, и впервые показали, что поверхностные анастомозы поддерживают одинаковое давление между двумя системами циркуляции плодов, в то время как глубокие анастомозы ответственны за дисбаланс в артериальном и венозном кровотоке. Они считали, что дисбаланс объемов в норме может компенсироваться поверхностными анастомозами или с помощью ангиогенеза глубоких сосудов. В 1940 Resinelli и Ferroni показали, что количество анастомозов обычно сбалансировано, однако, когда поверхностные анастомозы становятся неспособными компенсировать возникающее из-за однонаправленных глубоких анастомозов неравенство объемов в третьей системе циркуляции, у близнецов развиваются функциональные, анатомические и физиологические нарушения. В 1948 г. De Camillis и Tammeo вводили в сосуды радиоактивные красящие вещества и с помощью рентгена визуализировали и считали количество, расположение и анатомию анастомозов. Они подтвердили, что артериовенозные анастомозы всегда глубокие, а их количество в противоположенных направлениях третьей системы циркуляции, в норме должно быть равным друг другу [165].

С тех пор СФФТ и другие специфические осложнения монохориальной беременности остаются проблемой в акушерстве, безусловно требующей своевременной диагностики, стадирования и лечения [55]. Первоначально акушеры могли только наблюдать

результат СФФТ — как правило, заключающийся в гибели обоих близнецов или внутриутробно или после ранних преждевременных родов. Первым существенным шагом на пути решения этих проблем стало появление операции фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов, впервые описанной De Lia et al в 1990 г [216]. Начиная с этого времени ФЛКА является единственным патогенетически обоснованным методом лечения трансфузионных осложнений. Параллельно с этим прогресс в разрешающей способности аппаратов ультразвуковой диагностики практически решил проблему своевременного выявления и стадирования СФФТ. Стадирование синдрома, предложенное в 1991 г Quintero [270], до сих пор позволяет адекватно оценивать тяжесть синдрома и своевременно выполнять необходимые лечебные действия.

Помимо СФФТ к трансфузионным синдромам также относятся: синдром обратной артериальной перфузии (СОАП) и синдром анемии-полицитемии (САП). СОАП по своей сути является вариантом СФФТ в упрощенном виде, когда «третий круг кровообращения», т.е. сообщающиеся сосудистые системы близнецов, имеет всего одну «помпу» вместо двух, так как один из плодов имеет характерный порок — акардию-акранию. Вследствие этого пропорционально массе корпуса плода-реципиента возрастает нагрузка на сердце плода без пороков развития, что может приводить к сердечной недостаточности и гибели плода-помпы.

Синдром анемии-полицитемии достаточно редко встречается в практике в виде спонтанно развившегося осложнения, так как для его возникновения необходимо наличие исключительно мелких анастомозов и отсутствие АА анастомозов даже среднего диаметра. Гораздо чаще наблюдается т.н. постфетоскопический САП (пСАП), когда в ходе ФЛКА крупные и среднего диаметра анастомозы коагулируются, а

мельчайшие остаются функционирующими, что и приводит к развитию САП.

И, наконец, синдром изолированной задержки роста плода (ССЗРП). Этот синдром нельзя однозначно отнести к трансфузионным, однако и в его развитии имеют значение сосудистые анастомозы, характер и количество которых имеет значение для формирования доплерометрического типа ССЗРП.

1.2. Этиология монохориальной беременности

Появление монохориальной двойни связано с делением монозиготного blastomera после 3 дня *post coitum* [110].

Существует три варианта развития монозиготных близнецов в различных внутриутробных условиях. В случае первого варианта деление зиготы происходит на 2-5-е сутки после оплодотворения до стадии морулы. При этом каждый эмбрион имеет свои внезародышевые органы (амнион и хорион) и образует свою плаценту и плодный пузырь, имплантируясь на шестой-седьмой день развития. Такой тип плацентации называется дихориальным диамниотическим и встречается в 25-37% случаев развития однояйцевых близнецов [32]. Двуйцевые близнецы имеют такой же тип плацентации, что часто вводит в заблуждение исследователя, определяющего тип зиготности по плаценте. Логично предположить, что вероятность возникновения анастомозов у таких монозигот не больше, чем у дизигот [45, 159, 245].

Во втором случае эмбрион делится на стадии бластоцисты (на 5-7 день), когда произошла его имплантация. В бластоцисте при этом уже образован зародышевый узелок, а позднее образуется щиток, из которого в полость бластоцисты выселяются клетки внезародышевой мезодермы. Эти клетки образуют мезенхиму, прирастающую к трофобласту и формирующую хорионическую оболочку, принимающую

участие в образовании сосудов. К этому времени амниотический и желточный мешки еще не заложены и образуются позднее у каждого эмбриона отдельно. Таким образом, у плодов имеется общий хорион, но у каждого отдельный плодный пузырь. Этот тип плацентации называется монохориальным диамниотическим и встречается наиболее часто при образовании однояйцевых близнецов (в 63-74%) [45].

При делении зародыша на 8-13 день оба плода впоследствии будут иметь общий плодный пузырь и одну плаценту. Монохориальный моноамниотический тип плацентации встречается в 1-2% монозиготных беременностей и не вносит значительных изменений в частоту возникновения СФФТ.

1.3. Ангиоархетиктоника монохориальной плаценты

Как было упомянуто выше, основным отличием, приводящим к гораздо более проблемному течению беременности и, как следствие, к худшим перинатальным исходам, является наличие сосудистых анастомозов при монохориальном типе плацентации. Именно этот анатомо-физиологический субстрат приводит к возникновению специфических осложнений.

Несмотря на громадный прогресс в лечении за последние три десятилетия, СО остаются проблемой, далекой от окончательного решения. Можно выделить два периода: до и после 1980-х годов. До 1980 г. статьи в профессиональной прессе были в основном описательными. Самым старым медицинским описанием можно считать близнецов, упомянутых в Ветхом Завете [117] об Исаве и Иакове. Другие примеры в прошлом можно достаточно легко найти, написанная в 1617 г. Неизвестным художником картина «Запеленатые дети», изображающая двух младенцев с различающимся цветом кожных покровов лица — красным и белым [113] (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Картина неизвестного художника «Запеленутые дети», синдром анемии-полицитемии

Плацентарные анастомозы были впервые описаны в 1687 г. [116], но их роль была неясна до 1882 г., когда Шац описал «третий круг кровообращения» и определил все возможные варианты анастомозов [116] Robertson [274] и Benirschke [108] провели в середине 20 века значительные *ex-vivo* исследования с использованием наполнения сосудов послеродовой монохориальной плаценты красителями, таким образом подтвердив тесную взаимосвязь между наличием плацентарных анастомозов и монохориальной плацентацией и описали соотношение разных типов анастомозов. Сосудистые анастомозы бывают трех типов: артериальноартериальные (АА), артериовенозные разнонаправленные (АВ) и веновенозные (ВВ). (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Типы плацентарных анастомозов

1. Крупный АА анастомоз 2. Отличия сосудов (артерия и вена плода-реципиента, пересекающие перегородку) 3. ВВ 4. АВ большого диаметра

Артериовенозные анастомозы также называются «глубокими анастомозами», считается, что именно они являются причиной большинства осложнений, так как по ним осуществляется односторонний сброс артериальной крови одного близнеца в венозную систему другого плода. По артериоартериальным анастомозам возможен ток крови в обе стороны, они существуют в большинстве плацент с неосложненным течением монохориальной беременности, и даже считаются протективными от несбалансированного кровотока между близнецами. Веновенозные анастомозы также являются поверхностными анастомозами, однако их клиническое значение пока является мало изученным [303].

Анастомозы АА и ВВ двунаправленные и поверхностные, которые обеспечивают ток крови в обе стороны в зависимости от градиента давления в сосудистом русле. Эти сосуды проходят полностью по поверхности плаценты, часто не прерываясь от пуповины к пуповине. Напротив, АВ анастомозы являются глубокими, они всегда обеспечивают однонаправленный кровоток от артерии в вену [99]. (Рисунок 3).

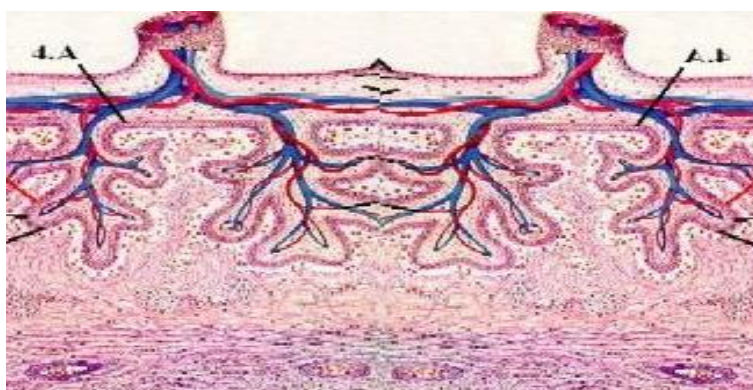


Рисунок 3 – Глубокий АВ анастомоз (котелидон)

АА и АВ присутствуют наиболее часто — (80% и 75% соответственно), в отличие от ВВ, которые присутствуют только в 15% наблюдений. Конкретный вклад каждого вида анастомозов в возникновение или отсутствие развития СО является до сих пор дискуссионным. Некоторые исследования связывают развитие СФФТ с малым числом поверхностных анастомозов [99]. В 2005 г. Wee et al., [338] используя заливку пластификатором плацентарных сосудов, описали еще один вид АВ анастомозов — атипичные глубокие АВ анастомозы. По их мнению, такие анастомозы могут иметь до 90% монохориальных плацент, и их не удастся идентифицировать ни с помощью эндоскопии, ни при инъекции жидкого красителя. Это интересные данные, хотя возможные дефекты самого процесса застывания пластификатора после литья делает это утверждение

спорным. Малочисленность и дисбаланс между однонаправленными (AB) и двунаправленный (AA или BB) скорее всего влияют на лежащую в основе патофизиологию [99]. Наиболее распространенная гипотеза заключается в том, что СФФТ развивается, когда нет эффективных средств для возврата крови по обратным АВ анастомозам от реципиента к донору.

Считается, что AA и BB анастомозы вследствие своей двунаправленной природы оказывают протективное действие на гемодинамику плодов и путем шунтирования кровотока могут компенсировать артериовенозную однонаправленную трансфузию между плодами, осуществляемую через АВ анастомозы [99].

Протективная роль AA анастомозов подтверждается тем, что они встречаются в плаценте при беременностях осложненных СФФТ реже, чем в здоровых [142, 334]. Лишь в 37% наблюдений плаценты с СФФТ имеют AA анастомозы, по сравнению с 87-91% у монохориальных плацент без осложнения. Протективная роль AA анастомозов также косвенно подтверждается наблюдением, что при их окклюзии может развиваться острый СФФТ [49, 315]. Они имеют меньшее сосудистое сопротивление, чем АВ анастомозы и поэтому лучше них могут компенсировать несбалансированный поток крови, выступая в качестве «функциональных» АВ анастомозов с однонаправленным потоком [325]. Не было выявлено существенного различия в их размерах в группах с СФФТ и без него [334]. AA анастомозы могут быть обнаружены антенатально около 75% наблюдений с помощью доплерометрии из-за своего свойства проводить двунаправленный поток, особенно эффективно это при переднем расположении плаценты [148].

BB анастомозы представлены чаще при СФФТ — в 36% наблюдений, в плацентах без СФФТ — лишь в 25% наблюдений [206]. Существует также различие в двух подгруппах: в подгруппе нормальных плацент без AA анастомозов они представлены в 8%

наблюдений, в подгруппе плацент с СФФТ без АА анастомозов в 32% наблюдений. Это показывает, что ВВ анастомозы могут играть роль в развитии СФФТ, особенно при отсутствии АА анастомозов. Из-за своего небольшого сосудистого сопротивления, они сильно зависят от изменения внешнего давления и поэтому, как и АА анастомозы, могут выполнять роль функциональных АВ анастомозов [350]. Наличие ВВ анастомозов не является независимым фактором риска для перинатальной смертности, но является независимым фактором риска для развития и прогрессирования СФФТ при отсутствии АА анастомозов [336].

Для развития СФФТ требуется наличие, по меньшей мере, одного «функционального» АВ анастомоза, а не «анатомического». В качестве такого «функционального» анастомоза способен выступать АА анастомоз [339]. Так, были описаны случаи развития СФФТ без наличия в плаценте АВ анастомозов [255, 339].

Описан феномен «асимметричной редукции плацентарных анастомозов» [204], при котором часть существующих на ранних сроках беременности и осуществляющих сбалансированный обмен крови между плодами АВ анастомозов облитерируются и прекращают функционирование в ходе естественного течения беременности при увеличении ее срока, вследствие чего может меняться объем трансфузии крови между плодами, нарушаться гемодинамика и патогенетический каскад СФФТ запускается.

Для оценки количества, размеров и функционирования анастомозов на поверхности плаценты многие исследователи пользуются методом окраски плаценты путем введения в ее сосуды красящих веществ. Так, в крупном подобном исследовании Zhao et al. [350], при окраске 235 монохориальных плацент: 126 нормальных (54%), 46 осложненных ССЗРП (19%), 47 осложненных СФФТ (20%) и 16 осложненных САП (7%), было показано, что среднее количество

анастомозов в группах контроля (8), ССЗРП (8), СФФТ (7) не различаются, а в группе САП анастомозов значительно меньше (4). Средний диаметр анастомозов при СФФТ (0,4 мм) и САП (0,1 мм) значительно меньше по сравнению с диаметрами у нормальных плацент (0,5 мм). При ССЗРП — значительно больше (0,6 мм). Различий в числе и диаметре АВ анастомозов у групп СФФТ и контроля выявлено не было, что противоречит другим данным [142]. Однако в исследовании De Raere 2010 г. также не было выявлено различий в количестве АВ анастомозов в группе СФФТ и контроля, а также корреляции между величиной отражающей дисбаланс сброса крови по АВ анастомозам и его направлением с площадью поверхности плаценты, которую занимают сосуды донора или реципиента (placental share) [255]. В плацентах с СФФТ (47%) и САП в отличие от групп ССЗРП и контроля (96%) АА анастомозы наблюдались в значительно меньшем количестве наблюдений. Это может косвенно подтверждать протективную роль АА анастомозов в развитии СФФТ. Также было показано, что большинство АВ анастомозов при СФФТ распределены вдоль сосудистого экватора и по краю плаценты при САП.

В исследовании 2000 г. для визуализации анастомозов были окрашены 82 монохориальных плаценты. По сравнению с контролем, в плацентах при СФФТ (n=21) было обнаружено значительно меньше АА анастомозов ($P < 0.001$). Значительных различий в количестве АВ и ВВ анастомозов в двух группах выявлено не было. В плацентах при СФФТ во всех случаях имелось не менее одного АВ анастомоза. Однако лишь в 16% наблюдений неосложненных многоплодных беременностей не было представлено АВ анастомозов [142].

Наиболее ярким проявлением аномального анастомозирования сосудов в монохориальной плаценте является синдром обратной артериальной перфузии (СОАП). Согласно наиболее распространенной гипотезе, акардия у одного из близнецов развивается в условиях

существования двух доминантных анастомозов в монохориальной плаценте [38, 59, 111]. По артерио-артериальному анастомозу кровь поступает от нормального плода к плоду-акардиакусу, а по вено-венозному она возвращается к нормальному плоду. Таким образом, нормальный плод обеспечивает кровообращение аномального, однако с противоположно направленным кровотоком. Именно наличие аномальных анастомозов признано основной причиной развития акардии. С одной стороны, обратный кровоток обеспечивает выживание акардиакуса, с другой — приводит к формированию акардии. Фактически, развитие недостаточности большинства систем органов аномального плода связано с гемодинамическими нарушениями, проявляющимися тем, что к нему под небольшим давлением поступает кровь с низким напряжением кислорода [179]. Тот факт, что нижние конечности плода-акардиакуса обычно сформированы значительно лучше верхних, объясняется их анатомической близостью к пупочным сосудам с обратным кровотоком.

Таким образом, ключевыми особенностями строения монохориальной плаценты при СОАП являются наличие крупных артериоартериального и веновенозного анастомозов, дополнительными признаками могут быть очень близкое расположение отхождения пуповин от плаценты, отсутствие АВ анастомозов, укорочение пуповины плода с акардией и наличие в ней только двух сосудов.

Анастомозы плаценты также играют важную роль в патогенезе таких осложнений монохориальной беременности как внутриутробное ограничение роста одного из плодов (ССЗРП) и синдрома анемии-полицитемии [350].

Своеобразные особенности сосудистого дерева имеет монохориальная плацента при развитии синдрома ССЗРП. Характерной особенностью таких плацент всегда является выраженная асимметрия прикрепления пуповин. (Рисунок 4).

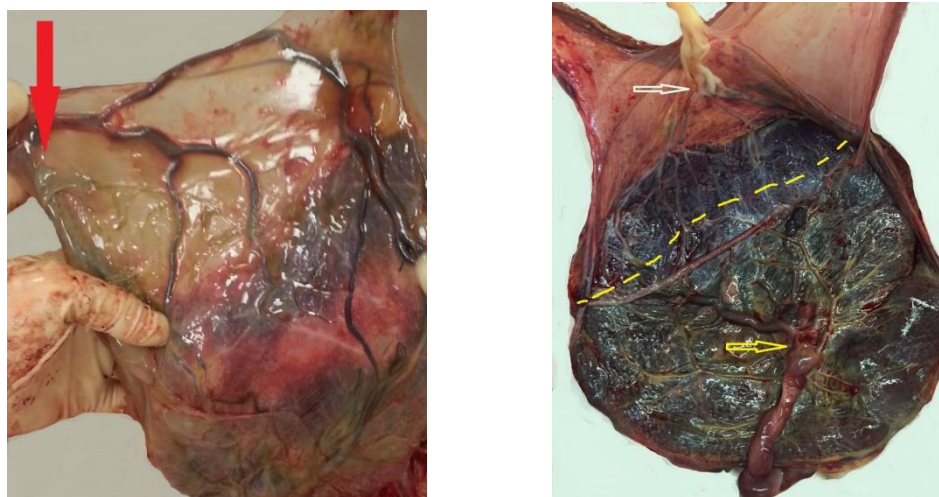


Рисунок 4 – Оболочечное прикрепление пуповины плода-«донора» и центральное прикрепление пуповины плода-«реципиента» при ССЗРП

Обязательно одна из них имеет как минимум краевое, а чаще всего — оболочечное прикрепление [12]. Именно по этой причине и возникает синдром ССЗРП, так как площади плаценты, «питающие» каждого из близнецов распределяются примерно как 30% и 70%, соответственно питания он начинает отставать в росте. Это можно сравнить с механизмом задержки роста плода при тяжелой фетоплацентарной недостаточности при одноплодной беременности.

Различия в ангиоархитектонике могут быть только в том, дают ли сосуды пуповины с нецентральным прикреплением несбалансированные анастомозы с сосудами другого плода или нет. При наличии дисбаланса в дополнение к синдрому ССЗРП развивается и СФФТ, причем не всегда можно дифференцировать, какой из синдромов является «ведущим» у каждой конкретной пациентки. Соответственно, выбор тактики ведения беременности и принятие решения о необходимости ФЛКА в такой ситуации является нетривиальной задачей.

1.4. Материнские осложнения беременности двойней

Считается общеизвестным, что число осложнений течения беременности со стороны матери у пациенток с двойней гораздо больше, чем при беременности одним плодом. Эти осложнения включают в себя такие патологические состояния, как: токсикоз беременности, угрозу прерывания беременности, гестационный сахарный диабет, гипертоническую болезнь, анемию, кровотечения, увеличенную частоту проведения кесарева сечения и послеродовую депрессию [342]. Несмотря на то, что эти осложнения чаще встречаются у пациенток с многоплодной беременностью, их терапия имеет те же стратегии, что и лечение беременной с одним плодом [92]. В большом ретроспективном исследовании Tuuli et al было показано, что хориальность практически не влияет на материнские осложнения беременности [98].

Пациентки с многоплодной беременностью более подвержены гипертензивным состояниям, ассоциированным с беременностью. Частота этих осложнений пропорциональна числу плодов и составляет 6,5% при одноплодных беременностях, 12,7% при двойнях, до 20% при тройнях. Также есть исследования, что применение ВРТ само по себе повышает риск развития преэклампсии, даже при исключении влияния возраста и плодности [92]. Преэклампсия значительно чаще возникает у пациенток с двойнями, чем у женщин с одноплодными беременностями, к тому же она имеет тенденцию манифестировать в более ранние сроки гестации.

Дополнительная опасность преэклампсии у пациенток с многоплодными беременностями также заключается в том, что она проявляется атипично, нередко дебют происходит с HELLP-синдрома [92]. Ранняя тяжелая преэклампсия и HELLP-синдром также значительно чаще сопровождают многоплодную беременность.

На данный момент не установлено, является ли многоплодная беременность фактором риска гестационного диабета [123], однако некоторые работы свидетельствуют об этом [23].

Острый гепатоз является редким осложнением беременности и чаще возникает при беременности двойней. Это никак не влияет ни на лечение, ни на прогноз заболевания [200]

Для многих других заболеваний был показан увеличенный риск при многоплодных беременностях как, например, для внутрипечёночного холестаза беременных, кожного синдрома беременных, железодефицитной анемии беременности, токсикозов беременности, отслойки плаценты и тромбозов [125]. Увеличенный риск тромбозов частично связан с увеличенной частотой оперативного родоразрешения при таких беременностях.

Известно, что частота многоплодных беременностей возрастает с материнским возрастом, даже если исключить вклад ВРТ. Для возрастной группы младше 20 частота многоплодных беременностей составляет 16,3:1000, в то время как для возрастной группы старше 40 лет и старше частота составляет 71,1:1000. Пациентки позднего репродуктивного возраста также более предрасположены к акушерским осложнениям вне зависимости от числа плодов, включая гестационную гипертензию, гестационный диабет и отслойка плаценты [92]

Из материнских осложнений течения беременности, ассоциированных с монохориальностью, наибольшую проблему, несомненно, представляет связанное с развитием СФФТ быстро нарастающее многоводие. Повышение внутриматочного давления приводит не только к перерастяжению миометрия, что в свою очередь провоцирует не только повышение тонуса и укорочение шейки матки, но и механическое сдавление плаценты, что приводит к значительному снижению характеристик маточно-плацентарного кровотока [17, 79, 84–86]. В свою очередь, это приводит к недостаточному питанию, что

особенно критично для плода — «донора». Повышение реологического сопротивления микроциркуляторного русла в плаценте вероятно может, в свою очередь, запускать процесс плацент-ассоциированного гестоза [23, 79, 86].

Весьма распространенным материнским осложнением МХДА беременности в третьем триместре является преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ). Причем необходимо подчеркнуть, что когорта пациенток, которым применяются лечебные инвазивные вмешательства характеризуется еще более высоким риском возникновения этого осложнения. Несмотря на имеющуюся возможность амниодренирования до нормальных значений МВК, преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) остаётся одним из главных осложнений данного состояния. Недавнее исследование 1146 ФЛКА показало частоту ПИОВ 27% [105]. Предрасполагающим фактором традиционно считается диаметр троакара и отслоение мембран в месте вхождения троакара [131]. Существует методика коррекции ятрогенного подтекания жидкости, называемая *amniopatch* (дословный перевод — амниотический пластырь). По использованию этой методики не накоплено еще достаточно статистики, однако предварительные данные являются крайне обнадеживающими — до 80% успеха в прекращении ПИОВ [272]. Именно в связи с высокими рисками развития ПИОВ, на данный момент не существует четких рекомендаций относительно необходимости выполнения лазерной коагуляции на первой стадии СФФТ по Quintero.

Другим методом борьбы с ПИОВ является постановка серкляжа. Достаточно очевидной является необходимость серкляжа после фетоскопии при короткой шейке (<15 мм), тем более что пациентка уже находится под эпидуральной анестезией [58], однако больших исследований на эту тему не проводилось. В исследовании Mediouni et al было показано более чем двукратное уменьшение смертности,

вследствие более позднего срока родоразрешения в среднем на 7 недель (с 23.1 ± 2.6 до 30.5 ± 4.3) [145] Однако существует мнение, что серкляж следует осуществлять до проведения лазерной коагуляции: это позволит сохранить большую длину шейки. В одном из рандомизированных мультицентровых ретроспективных исследований было оценено влияние наложения циркулярного шва на шейку матки при беременности двойней — статистических отличий в сроках родоразрешения и перинатальных исходах не наблюдалось [259]

1.5. Специфические осложнения МХДА двойни и механизм их возникновения

Как уже было сказано выше, исключительно монохориальный тип плацтации ассоциирован со специфическими осложнениями, такими как СОАП, СФФТ, САП, ССЗРП. Все они имеют общую этиологическую причину — а именно — наличие сосудистых анастомозов единой для двух плодов плаценты, соединяющих кровеносные системы близнецов в единую сосудистую сеть. Однако патогенетические механизмы каждого из СО несколько различаются.

Согласно наиболее распространенной гипотезе при СОАП акардия у одного из близнецов развивается в условиях существования двух доминантных анастомозов со стадии формирования плаценты в первом триместре [152]. По артерио-артериальному анастомозу кровь поступает от нормального плода к плоду-акардиакусу, а по вено-венозному она возвращается к нормальному плоду. Таким образом, нормальный плод обеспечивает кровообращение аномального, однако с противоположно направленным кровотоком. Именно наличие крупных аномальных анастомозов на ранних сроках гестации признано основной причиной развития акардии. С одной стороны, обратный кровоток обеспечивает выживание акардиакуса, с другой — приводит к формированию акардии. Фактически, развитие недостаточности большинства систем

органов аномального плода связано с гемодинамическими нарушениями, проявляющимися тем, что к нему под небольшим давлением поступает кровь с низким напряжением кислорода [179]. Тот факт, что нижние конечности плода-акардиакуса обычно сформированы значительно лучше верхних, объясняется их анатомической близостью к пупочным сосудам с обратным кровотоком.

Похожий патогенетический механизм имеет СФФТ, однако крупные АВ анастомозы в данном случае формируются ближе к концу первого — началу второго триместров беременности.

СФФТ может развиваться на любом сроке гестации и остро во время родов, однако чаще всего возникает во втором триместре между 15 и 25 неделями [210]. Этиология СФФТ до конца не выяснена, однако выделено множество факторов, которые определяют развитие и патогенетическую прогрессию синдрома.

Ведущая патогенетическая роль плацентарных анастомозов в возникновении СФФТ была показана Quintero при исследовании 105 плацент от монохориальных диамниотических двоен, прошедших лечение фетоскопической лазерной коагуляцией анастомозов [269].

При нормальной многоплодной беременности происходит обмен кровью между плодами через систему плацентарных анастомозов. В случае неравномерного распределения объема крови между плодами, это компенсируется работой сердца реципиента. Через систему поверхностных АА и ВВ анастомозов плаценты кровь сбрасывается к донору обратно из-за повышения давления вследствие этой работы. Если у плодов существуют гемодинамические нарушения из-за врожденных и приобретенных пороков сердца, окклюзии сосудов пуповины или кардиомиопатий, механизмы компенсации нарушаются, кровоток приобретает односторонний характер, возникает патологический односторонний сброс крови, развивается СФФТ.

Однонаправленный характер кровотока как при неосложненном течении МХДА беременности, так и при возникновении СФФТ осуществляется по глубоким артериовенозным анастомозам (АВ). Кровь по ним переходит через общий котиледон от артерии одного плода в вену другого. В ситуации, когда дисбаланс обмена крови по крупному АВ анастомозу приводит к оттоку крови от одного близнеца (донора) к другому (реципиенту) манифестирует СФФТ. Прогрессирование зависит от того, насколько массивен сброс крови [88, 96]. Следствием дисбаланса ОЦК между близнецами является развитие различных нарушений в состоянии обоих плодов. Если не существует шунтирования по системе поверхностных АА и ВВ анастомозов, или кровотока по АВ анастомозам не сбалансирован, распределение кровяного давления становится неравномерным, развивается несбалансированный однонаправленный ток крови от плода — «донора» к плоду — «реципиенту» с последующим развитием гемодинамических нарушений [188]. Таким образом, в мировой литературе описаны АВ анастомозы, которые пересекаются или на сосудистом экваторе монохориальной плаценты или в ее котиледоне, и играют патогенетическую роль в развитии синдрома. Считается, что АА анастомозы, напротив, способны оказывать протективное действие, и их наличие определяет большую вероятность благоприятного исхода беременности [11]. В исследовании Marsit, в качестве возможной причины развития СФФТ обсуждаются эпигенетические факторы [237].

Хотя главную патогенетическую роль в развитии и прогрессировании СФФТ играет сосудистый фактор, связанный с ангиоархитектоникой плаценты, существенная роль принадлежит также гуморальному фактору. Вследствие неравномерного распределения объемов крови по системе анастомозов плаценты у плода — «донора» развиваются анурия, олигогидрамнион и артериальная гипотензия, у плода — реципиента, напротив, развиваются полиурия,

полигидроамнион и артериальная гипертензия. У плода — реципиента развивается гиперволемиа, повышается объем циркулирующей крови, вследствие чего повышается почечный кровоток и диурез. Повышенный сердечный выброс реципиента можно обнаружить при доплерометрии пупочной вены [346]. При наличествующей компенсаторной полиурии концентрация белков и клеточных компонентов в крови реципиента остается неизменной, поэтому коллоидное осмотическое давление крови возрастает, вода из материнского русла переходит в кровоток плода — замыкается порочный круг. Полиурия и гиперосморляльность способствуют развитию полигидроамниона, повышению у реципиента артериального давления и развитию у него сердечной недостаточности [158, 279].

Полигидроамнион является потенциальным фактором развития преждевременных родов или разрыва преждевременного излития околоплодных вод. При прогрессирующей кардиальной дисфункции у реципиента развиваются генерализованный отек и асцит. Вследствие гиперволемии, гипертензии и перегрузки объемом у реципиента развиваются кардиоваскулярные осложнения, которые проявляются компенсаторной гипертрофией, а затем и дилатацией желудочков, функциональным стенозом трехстворчатого клапана с развитием сердечной недостаточности [235]. Есть данные, что после оперативного лазерного вмешательства функциональный стеноз трехстворчатого клапана или его атрезия в большинстве наблюдений разрешаются [102].

В развитии бивентрикулярной компенсаторной гипертрофии, а затем и дилатации миокарда и диастолической дисфункции играет роль повышенная концентрация в крови реципиента циркулирующих вазомедиаторов таких как ренин, эндотелин — 1 и вазопресин [97, 102, 230], а также повышенная стимуляция ренин-ангиотензивной системы.

Вследствие возникающей у реципиента перегрузки объемом происходит растяжение кардиомиоцитов и повышение выработки

предсердных натрийуретических пептидов: мозгового и предсердного. Исследовалась роль в регуляции объема амниотической жидкости мозгового натрийуретического пептида (МНУП). В исследовании 2003 г. показана корреляция между уровнем МНУП и объемом амниотической жидкости. Так, концентрация МНУП у реципиентов с многоводием была в 7 раз выше, чем у доноров с маловодием [98]. Мозговой натрийуретический пептид синтезируется в миоэндокринных кардиомиоцитах предсердий, и его концентрация в крови у реципиента повышается в ответ на увеличение ОЦК и вследствие артериальной гипертензии. Являясь маркером сердечной недостаточности, МНУП свидетельствует также о наличии повреждения кардиомиоцитов. В пользу этого говорит также выявление повышенной концентрации в крови реципиента сердечного тропонина [175, 244]. Концентрация МНУП возрастает с прогрессированием стадии СФФТ [175].

В исследовании Fujioka 2013 г. для объективной оценки перегрузки объемом сердца плода — реципиента был предложен уровень предшественника МНУП [155]. Там же описано, что у реципиентов наблюдалась повышенная концентрация в крови потенциального вазоконстрикторного фактора эндотелина-1. Из-за своего гипертензивного эффекта и прямой стимуляции кардиомиоцитов вовлеченных в ремоделирование миокарда он способен вызывать у реципиента прогрессирование гипертензивной кардиомиопатии.

Так как у реципиента активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) подавлена, повышенную концентрацию эндотелина — 1 объясняют его сбросом от донора по системе анастомозов и из-за поступления от плаценты. Предсердный натрийуретический пептид также увеличивает у реципиента перфузию почек, уменьшает выработку ренина, повышая таким образом диурез [217].

Таким образом, ремоделирование миокарда донора происходит не только по причине перегрузки объемом, но и из-за эндокринных влияний, осуществляемых с помощью веществ доставляемых к реципиенту через систему анастомозов. У реципиента увеличивается преднагрузка вследствие хронической гиперволемии, которая вызывает гипертрофию миокарда и постнагрузка, вызванная повышенным уровнем вазоконстрикторных веществ.

У плода-донора развивается гиповолемия, снижается ОЦК, снижается перфузия почек, вплоть до анурии, гипотензия с анемизацией может приводить также к задержке роста плода, ишемии головного мозга, ишемическим и внутримозговым кровоизлияниями. Это способствует развитию олигогидроамниона, вплоть до ангидрамниона с формированием феномена «застывшего» («stuck») плода, а также снижению внутриамниотического давления. Гипоперфузия почек приводит к ишемии паренхимы с развитием некротических изменений почечных канальцев и клубочков, которые выявляются при посмертном гистологическом исследовании [256].

При использовании иммуногистологических методик у «донора» выявляется повышенная концентрация ренина и ангиотензина II. Высокая активность ренина приводит к маловодию, олигурии и замедлению роста плода. Для компенсации гиповолемии в коре надпочечников донора повышается продукция альдостерона, повышается реабсорбция натрия и воды. Гипоперфузия почек донора усугубляется также вазоконстрикторным эффектом ренина. Это еще больше уменьшает диурез плода и замыкает тем самым порочный круг.

В большинстве наблюдений эхокардиографические параметры у донора в пределах референсных значений [297]. Считается, что сердце донора функционально не изменяется, а диастолическая дисфункция развивается вследствие выраженного синдрома задержки роста плода [244].

Так как у близнеца-«донора» развивается гипоксия (вследствие недостаточности плацентарного кровообращения), гиповолемия (снижение количества крови в сосудистом русле со снижением артериального давления), то вследствие этого наблюдается замедление внутриутробного роста, снижается объем околоплодных вод, и часто развивается выраженная анемия с уровнем гемоглобина менее 100 г/л. Наиболее частым следствием тяжелой антенатальной гипоксии является формирование, так называемой, скрытой сердечной недостаточности, когда показатели ударного и минутного объемов кровообращения существенно не меняются, но ряд индексов диастолической функции свидетельствуют о поражении миокарда плода [88,96]. Это состояние скрытой недостаточности сердца опасно быстрым переходом в развернутую картину сердечной недостаточности, что часто можно наблюдать при клинике СФФТ у плода-донора, а затем и у плода-реципиента [9,75].

Плод-реципиент, как было сказано выше, напротив, получает слишком много крови, у него развивается гиперволемия, что увеличивает пост- и преднагрузку на сердце, это может привести в дальнейшем к сердечной недостаточности. В условиях гиперволемии у плода-реципиента появляются отёки, повышается артериальное давление, развивается гипертрофия миокарда. Организм плода в ответ на увеличение объема циркулирующей крови выделяет избыточное количество жидкости через органы мочевыводящей системы, что приводит к многоводию.

В отличие от СФФТ патогенез САП связан с наличием исключительно мельчайших АВ анастомозов при полном отсутствии крупных [54]. Это приводит в результате к перераспределению концентрации форменных элементов между близнецами при сохранении ОЦК в пределах нормы. Меняются исключительно реологические и транспортные функции крови плодов. Из-за высокого содержания в

крови эритроцитов повышается риск развития тромбоза у плода с полицитемией. А снижение количества клеток красной крови у плода с анемией приводит к тяжелой гипоксии. Полицитемия обуславливает повышенный гематокрит, составляющий 60% и более или уровень гемоглобина выше 220 г/л на первой неделе жизни новорожденного. Новорожденный с анемией, наоборот, демонстрирует крайне низкие гематокрит и гемоглобин. Обоим новорожденным угрожают расстройства дыхания, сердечной деятельности, центральной нервной системы в виде судорог. Близнецу с полицитемией дополнительно грозит ядерная желтуха из-за гипербилирубинемии вследствие повышенного гемолиза избыточного количества эритроцитов [9,10,72,84].

Различия между СФФТ и САП приведены в Таблице 1.

Таблица 1 Различия между СФФТ и САП

Синдром	Патогенез	Критерии диагностики	Гематологические осложнения при рождении
СФФТ	Хроническая трансфузия через анастомозы, со второго триместра беременности	<u>Пренатально:</u> олиго-полигидрамнион при УЗИ	Различия в степени анемии, зависит от пренатального лечения.
САП	Хроническая трансфузия через сосуды малого калибра, может происходить во время второго и третьего триместров беременности	<u>Пренатально:</u> дисконкордантный кровоток в средних мозговых артериях при доплеровском исследовании. <u>Постнатально:</u> различия в значениях гемоглобина и ретикулоцитов у близнецов или малые АВ-анастомозы (менее 1 мм)	-Большие различия между близнецами (>80 г/л) - Ретикулоцитоз у донора и соотношение ретикулоцитов у донора и реципиента > 1,7 - Полицитемия у реципиента - Повышенный риск тромбоцитопении у реципиента

Для развития ССЗРП патогенетическим механизмом является особенность формирования сосудистого дерева плаценты таким образом, что сосудистый экватор разделяет бассейны, питающие близнецов в соотношении не более 3/7. Вследствие такого распределения плод, отстающий в росте, страдает от тяжелой фетоплацентарной недостаточности, недополучая питание [112, 191].

1.6. Фетальные осложнения МХДА двойни, ассоциированные с трансфузионными синдромами и неспецифические

Статистически доказано, что любая многоплодная беременность сопряжена с повышенным риском перинатальной смертности и инвалидности по сравнению с одноплодной. Увеличение рисков происходит частично из-за недоношенности и малого веса при рождении, однако именно тип хориальности в последние десятилетия выделяется как один из важнейших факторов риска [75, 76, 78] Монохориальные близнецы имеют гораздо больший риск тяжелых осложнений, чем бихориальные, в связи с уникальными особенностями архитектоники плаценты. При бихориальной двойне у каждого из плодов своя плацента, в то время как при монохориальной беременности плоды вынуждены делить одну плаценту и имеют сообщение между системами кровообращения плодов.

В большинстве наблюдений МХДА двоен кровоток между близнецами находится в состоянии равновесия, не вызывая осложнений, однако по данным Shek N.W.M. et al 20% беременностей данный кровоток сбалансированным не является и ведет к таким осложнениям как синдром фето-фетальной трансфузии или синдром анемии-полицитемии во время беременности [295].

Для монохориальных близнецов существует практически универсальный паттерн развития патологии, отвечающий за развитие большинство уникальных осложнений этих беременностей, включая

синдром фето-фетальной трансфузии и синдром анемии-полицитемии. Эти синдромы являются основным predisposing фактором для внутриутробной гибели плода. При синдроме фето-фетальной трансфузии несбалансированные АВ анастомозы приводят к перераспределению части ОЦК от одного близнеца к другому. Плод — «донор» страдает от гиповолемии, что приводит к ухудшению функции его сердца и увеличению периферического сопротивления. Это, в свою очередь, вызывает гипоксию тканей, ацидоз и увеличение продукции эритропоэтина. Плод-реципиент», напротив страдает от гиперволемии возникающей вследствие увеличения ОЦК. Это перегружает правые отделы сердца плода и приводит к физиологическому усилению выделительной функции почек плода в попытке уменьшить ОЦК. В свою очередь гиперпродукция почками мочи вызывает выраженное многоводие, которое повышает внутриматочное давление, ухудшая маточно-плацентарную гемокркуляцию. Вследствие этого плод - «реципиент» имеет даже более высокий риск развития сердечной недостаточности, чем «донор» [90] Таким образом, при манифестации СФФТ оба близнеца имеют увеличенные риски внутриутробной гибели [140]

Основным звеном патогенеза синдрома анемии — полицитемии, как было упомянуто выше, является, в отличие от синдрома фето-фетальной трансфузии, не дисбаланс ОЦК и объема амниотической жидкости, а серьезный дисбаланс соотношения плазмы и форменных элементов крови у плодов. Этот эффект возникает в результате медленной хронической трансфузии через мелкие анастомозы. Диагноз можно поставить пренатально, заметив разницу кровотоков в средней мозговой артерии у близнецов. Близнец с анемией зачастую имеет сниженный объем околоплодной жидкости, в то время как близнец с полицитемией может страдать от многоводия, однако этот признак не

является обязательным [299]. Разница в количестве околоплодных вод не столь существенная, как при синдроме фето-фетальной трансфузии. Синдром анемии-полицитемии в современном акушерстве чаще наблюдается в результате ятрогенного вмешательства, а именно — ФЛКА [201]. Смертность в результате синдрома анемии-полицитемии меньше, чем при синдроме фето-фетальной трансфузии, однако пренатальные повреждения головного мозга могут возникать при тяжелом течении этого синдрома [295].

СФФТ обычно манифестирует во втором триместре беременности. При отсутствии лечения смертность составляет 80-90% [15, 40, 72, 74, 76, 181]. По многочисленным литературным данным своевременное выполнение ФЛКА приводит к «бихорионизации» плаценты и выживанию обоих близнецов в 70-80%, выживанию хотя бы одного плода — в 80-95% [4, 14, 62, 69, 70]. Однако, неравномерное распределение плаценты, внутриутробная смерть и тяжелая недоношенность до сих пор являются ограничивающими факторами для улучшения этой статистики. Недоношенность и нарушение нервно-психического развития характерно как для доноров, так и для реципиентов, тогда как сердечная недостаточность и обструкция выносящего тракта правого желудочка типична только для реципиента [181].

Неврологическое развитие является наиболее важным показателем качества лечения, так именно это в долгосрочной перспективе больше всего влияет на качество жизни. Конечно, оценка этого показателя в основном возможна при длительном наблюдении патронажными службами, что является сложно осуществимой практической задачей. Существующие исследования оценивают развитие ребенка в нескольких возрастных точках. Первой такой точкой большинство исследователей выбирают возраст 2 года, так как в этом возрасте можно выявить

большинство когнитивных нарушений. Второй такой точкой является возраст 5-7 лет, третьей — подростковый возраст [181].

Синдром фето-фетальной трансфузии ассоциирован с высоким риском тяжелого повреждения головного мозга. До того, как лазерная коагуляция стала предпочтительным методом лечения, врожденные аномалии головного мозга и ишемические или геморрагические изменения наблюдались вплоть до 9% [4, 6, 28, 30, 47, 63, 69, 70, 194]. Тяжелый дефицит нутриентов, который наблюдается у большинства доноров влияет на миелинизацию и влияет на развитие мозга. Конечно, нельзя исключать независимое влияние недоношенности на неврологическое развитие, для этого некоторыми исследователями применяется «поправка на недоношенность»: снижение интеллектуального эквивалента на 2-3 балла и эквивалента математических способностей на 2-8 баллов за каждую неделю недоношенности для детей, рожденных до 34 недели гестации [324]. Чтобы понять вклад именно хориальности и влияния специфических синдромов, характерных для монохориальных двоен, идеальным дизайном исследования является сравнение с бихориальными двойнями, подобранными по гестационному возрасту. Такие исследования существуют, Spruijt M. et al. [308] проводили большое исследование по сравнению неврологических исходов после фетоскопической лазерной коагуляции и без неё у монохориальных близнецов и бихориальных близнецов, подобранных по сроку гестации. Было показано, что у пациентов с проведенной лазерной коагуляцией риск неврологических осложнений существенно не отличается от контрольной группы (9% у монохориальных близнецов после лазерной коагуляции, и 7% у бихориальных двоен). Таким образом, у пациентов после проведенной коагуляции единственным фактором риска развития неврологических осложнений является гестационный возраст. В проспективном мультицентровом исследовании нервно-психического развития

монохориальных двоен в 10% наблюдались психомоторные нарушения, причем в половина этих беременностей была не осложнена [254]. Исследования, проводимые в этой возрастной группе, в основном дублируют результаты исследований для 2-х летнего возраста, а значит, исследования в старших возрастных группах вряд ли показали бы значимые отличия [181].

Точные механизмы развития сердечно-сосудистой патологии у монохориальных близнецов все еще остаются не до конца изученными, однако существует несколько гипотез ее возникновения. Ренин-альдостерон-ангiotензиновая система, которая регулирует артериальное давление и баланс жидкостей во внутриутробном периоде нарушена у обоих близнецов и в плаценте в результате СФФТ. Повышенная продукция ангиотензина 2-ого типа (АТ-II) из-за повышения чувствительности к нему у донора и продукции его реципиентом; повышенные уровни эндотелина-1, продуцируемого в результате стресса эндотелия — все это ведет к вазоконстрикции, ремоделированию сосудов и гипертрофии сердца [67, 98, 231]. В ткани почек у доноров было показана повышенная секреция ренина, а в ткани почек реципиента — сниженная. [193, 231] Нарушение нормальных механизмов регуляции и гиперволемиа могут манифестировать не только как артериальная, но и как легочная гипертензия у реципиентов. Частота встречаемости легочной гипертензии у реципиентов составляет около 4%, что в десять раз выше, чем у пациентов с неосложненным течением монохориальной беременности. Также была показана связь развития легочной гипертензии с тяжелой недоношенностью [163]

Большинство исследований показывают немедленное улучшение сердечной функции у реципиента после лазерной коагуляции, с постепенным исчезновением морфологических изменений на протяжении нескольких недель, включая выход в ремиссию функционального легочного стеноза. Стеноз легочного ствола или

обструкция выходного тракта правого желудочка (ОВТПЖ) различной степени поражает около 11% плодов-реципиентов и исследования показывают, что даже после лазерной коагуляции примерно треть реципиентов с ОВТПЖ погибали или страдали от задержки роста, однако для другой трети было характерно улучшение функционального стеноза вплоть до полного выздоровления. По данным литературы врожденные аномалии сердца встречаются в 4 раза чаще у пациентов в неосложненной монохориальной беременности, в 10-20 раз чаще при СФФТ, чем при одноплодной беременности. Атрезия легочной артерии с сохранной межжелудочковой перегородкой также встречается чаще при монохориальной беременности, осложненной СФФТ [181].

Практически всегда масса одного плода из МХДА двойни меньше, чем масса второго, особенно это выражено на фоне СФФТ. Плоды-доноры по длине также меньше плодов-реципиентов. В литературе, посвященной этой проблеме отмечено, что после ФЛКА скорость роста доноров увеличивается, а реципиентов уменьшается. Это приводит к уменьшению разницы между ними к родам. После рождения доноры обычно догоняют реципиентов ко второму-третьему г. жизни. Предикторами возраста, к которому донор догонит реципиента по антропометрическим показателям являются вес при рождении и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Наличие этого предиктора позволяет высказать гипотезу, что за рост организма отвечает эпигенетический механизм, программирующий ось ИФР-1. Также стоит отметить, что индекс массы тела у близнецов статистически не различается, не смотря на различия в длине тела [281].

В литературе также описаны наблюдения гангрены нижних конечностей у реципиентов в связи с нарушением их кровообращения. В самом большом исследовании на эту тему было описано 36 наблюдений с ишемическим некрозом нижних конечностей. Показано, что у 27 (75%) беременных с СФФТ либо не было проведено лечение, либо это

была исключительно амниоредукция, либо изменения уже присутствовали на момент проведения лазерной терапии [187] Таким образом, это редкое осложнение СФФТ слабо зависит от проведенной терапии. Ишемия конечностей возникает вторично относительно полицитемии, увеличения вязкости крови, вазоконстрикции и гипертензии. В большом популяционном исследовании было показано, что частота ишемических осложнений нижних конечностей составляет менее одного процента [124].

По такому же механизму может происходить ишемическое повреждение других органов, таких как кишечника и почек. Ишемические изменения кишечника могут вызывать перфорацию, атрезию, некротизирующий энтероколит [94, 228] В почках подобные изменения могут происходить из-за дисгенезии канальцев и увеличения синтеза ренина, что ведет к гипоперфузии почки, в то же время у реципиента могут наблюдаться геморрагические инфаркты и увеличение объёма клубочков. Однако имеющиеся проспективные исследование показали отсутствие значимых морфологических изменений в почках в долгосрочной перспективе, так же не было изменений в биохимических показателях между донорами и реципиентами, даже несмотря на видимое наличие полиурии и полигидрамниона у пациентов внутриутробно, и анурию и ангидрамниона до лазерной терапии. Это еще один пример полного восстановления функции органа после лечения СФФТ [105].

Одним из уникальных осложнений монохориальной беременности является СОАП, при котором у одного из близнецов не развивается сердце, но его перфузия осуществляется исключительно за счёт существующих в плаценте крупных анастомозов (у акардиального близнеца нет собственной плацентарной перфузии). Обычно в таких случаях кровь движется к акардильному близнецу (плод — «паразит») через подвздошные артерии, перфузия нижних конечностей, таким

образом, становится лучше, чем перфузия тела, верхних конечностей и головы [141]. Такой градиент перфузии вызывает развитие дополнительных аномалий плода-акардиуса. Венозный возврат происходит через вено-венозные анастомозы к близнецу, у которого есть сердце, венозная кровь от акардиального близнеца смешивается с артериальной (от нормального плацентарного газообмена). Это ведет к хронической гипоксии нормального плода, синдрому задержки роста плода. Также это ведет к увеличению его венозного возврата и последующей сердечной недостаточности с высоким выбросом, что приводит к полигидрамниозу, кардиомегалии, трикуспидальной недостаточности, плевральным выпотам, асцит и водянке [160]. В отсутствие лечения смертности при данном синдроме составляет до 65% [60, 128]. Варианты лечения включают в себя: лазерную абляцию, биполярную коагуляцию пуповины, радиочастотную абляцию и фетоскопическую коагуляцию пуповины [14, 32, 60, 212]. Осложнения у данных процедур такие же как и у других инвазивных процедур: хориоамнионит, ПИОВ, преждевременные роды, вагинальное кровотечение и отслойка плаценты [55, 87]. Недавний мета-анализ показал, что лечение СОАП до 16 недели беременности существенно снижает неблагоприятные исходы беременности [257]. Согласно данным недавнего мета-анализа частота СОАП сильно недооценена и составляет около 2,6% монохориальных беременностей, учитывая раннюю внутриутробную смерть одного из плодов и увеличившуюся частоту монохориальных беременностей в результате ВРТ [160].

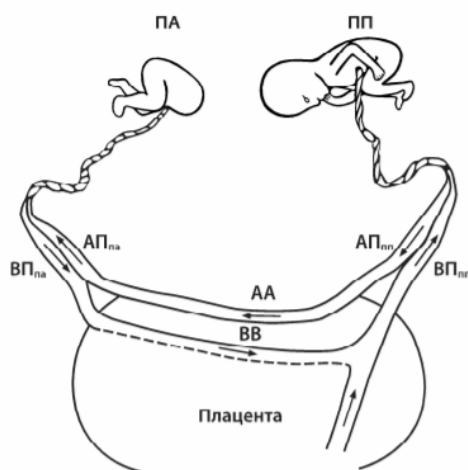


Рисунок 5 – Особенности гемодинамики плодов при СОАП

ПА- плод акардиакус, ПП — плод «помпа», АППА — артерия пуповины плода акардиакуса, ВППА — вена пуповины плода — акардиакуса, ВППП — вена пуповины плода — «помпы»

Одним из наиболее частых фетальных осложнений МХДА беременности, во многом определяющих неблагоприятные исходы для детей при многоплодии, является селективная задержка роста плода [8]. Синдром ССЗРП определяется как предполагаемая масса меньшего плода менее 10-й процентиля, или между предполагаемыми массами плодов более чем на 25% [112]. При этом ССЗРП является следствием монохориального типа плацентации и связана с 14% риском внутриутробной гибели хотя бы одного из плодов [33, 34, 122]. Главной причиной развития ССЗРП является неравное разделение плаценты между сосудистыми бассейнами близнецов, что зачастую ассоциировано с краевым прикреплением одной из пуповин к плаценте. Ранее было так же показано, что чем более неравномерно распределена плацента, тем хуже прогноз перинатальной смертности. В литературе приведены данные, что в ситуации различия в разделении площади плаценты между близнецами в 15% и менее, риски перинатальной смертности были равны рискам неосложненной монохориальной беременности, в то

время как смертность приближалась к 25% при различии в распределении плаценты на 60% [170].

К несвязанным со специфическими осложнениями монохориального типа плацентации можно отнести приводящие к фетальным осложнениям материнские факторы: гипертонические осложнения беременности, тяжелый диабет, патология почек, воспалительные и инфекционные осложнения, которые также ассоциированы с высоким риском такого фетального осложнения, как внутриутробная гибель плодов, но обычно не выживают оба близнеца плодов [36, 295].

Несмотря на то, что монохориальные двойни являются монозиготными и предполагается, что они обладают одинаковым генотипом, постзиготические альтерации все же могут возникать, вызывая различные аномалии развития только одного из плодов. Если существуют какие-либо сомнения по наличию серьезных хромосомных аномалий у хотя бы одного из плодов предпочтение в диагностики должно быть отдано инвазивным методикам. По непонятным пока причинам частота врожденных аномалий у одного из близнецов при монохориальной беременности в два-три раза больше, чем при бихориальной (при ней риски такие же как при одноплодной беременности). Частота структурных аномалий в монохориальных беременностях достигает 6% [248]. Как вариант терапии при аномалиях несовместимых с жизнью плода и наличии дисконкордантных синдромов можно использовать селективный фетоцид. Обычно для селективного фетоцида в бихориальных беременностях применяет инъекция хлорида калия в сердце плода или (реже) в пуповину. Для монохориальных беременностей такая процедура не является возможной из-за существования сосудистых анастомозов между плодами. Поэтому, в случае монохориальных беременностей применяется коагуляция пуповины или радиочастотная абляция [29, 142].

Известно, что многоплодные беременности сопряжены с многократным риском угрозы внутриутробной смерти хотя бы одного из плодов. Для монохориальной беременности — это тринадцатикратный риск по сравнению с обычной беременностью, для бихориальной — пятикратный риск. Именно поэтому даже неосложненные многоплодные беременности зачастую родоразрешают раньше 38 недель, чтобы уменьшить риск поздней внезапной внутриутробной смерти [180, 317].

В то же время окончательно не определен оптимальный срок для родоразрешения многоплодных беременностей, который минимизировал бы риски для плодов. В рекомендациях, существующих на данный момент, нет единого соглашения относительно срока родоразрешения: он варьирует от 34 до 37 недель для монохориальной беременности [97], и от 37 до 39 недель для бихориальной [306, 328, 353]. Существующие обзоры фокусируются в основном на рисках внутриутробной смерти, не учитывая при этом осложнения у живых плодов. В данный момент практически не существует данных о перинатальной заболеваемости и смертности в зависимости от выбора срока родоразрешения и хориальности близнецов, а в существующих исследованиях не учитываются беременности, изначально осложненные синдромом фето-фетальной трансфузии [129].

По данным литературы, частота антенатальной гибели одного из плодов после 20 недель беременности по приблизительным оценкам составляет около 6,2% для всех беременностей двойней [41, 147]. Это осложнение может произойти в любом триместре и иметь потенциально очень серьезные последствия. В некоторых случаях потеря одного из близнецов происходит даже до первого ультразвукового скрининга. При внутриутробной гибели одного из плодов увеличиваются не только риски гибели выжившего плода, но также и риски перинатальной морбидности, особенно неврологических заболеваний и риски, ассоциированные с преждевременными родами. Потери обоих плодов

вплоть до 30-50% наблюдаются при монохориальных двойнях [295]. Причем существенная доля этих потерь обусловлена поздними выкидышами. Наиболее частым сроком для выкидыша является интервал между 18 и 24 неделями [240]

Механизм возникновения фетальных осложнений со стороны единственного выжившего плода из МХДА двойни окончательно не ясен. В 1961 г. Benirschke [108] была предложена теория трансфузии тромбопластического материала от мертвого близнеца к выжившему через сосудистые анастомозы, что вызывает диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) у живого близнеца. ДВС вызывает инфаркты и кистозные изменения в почках, легких, селезенке и нервной системе [134] Этот механизм считается сомнительным из-за несоответствия гипотетической скорости развития ДВС синдрома и изменений гемодинамики плода, наблюдаемых при ультразвуке.

Другим механизмом считается острая кровопотеря из-за трансфузии крови от живого близнеца погибшему. Этот механизм был впервые предложен Fusi et al. [156] и сейчас является ведущей теорией. Выживший плод страдает от гипоперфузии, гипотензии и фетальной анемии, что вызывает гипоксию тканей, ацидоз и повреждение, особенно центральной нервной системы.

Было доказано, что выживший плод имеет гораздо больше шансов иметь детский церебральный паралич (ДЦП), чем ребенок, родившийся в результате нормально протекавшей монохориальной беременности. Данные по встречаемости данной патологии широко разнятся: в одном из наиболее полных исследований Hillman et al. [184], в котором было проанализировано 7 рандомизированных исследований, включавших в себя 126 беременностей, частота неврологических осложнений составляла 26% для монохориальных беременностей. В то же время существуют исследования, в которых эти цифры существенно выше —

вплоть до 49% [109], а также исследования, отрицающие значимое увеличение рисков неврологических осложнений [149]

Nelson и Ellenberg [251] обнаружили, что кроме повышенной частоты ДЦП, повышены также риски нефебрильных судорог. Этими же исследователями также было обнаружено, что никаких существенных отклонений в интеллектуальном развитии, оцениваемом с помощью теста IQ, не было обнаружено. Brandon et al. [119] получили противоположенные данные, проанализировав различные параметры интеллектуального развития у выживших близнецов, доживших до взрослого возраста. Ими было показано существенное снижение когнитивной функции в целом. Риск неврологических осложнений у плодов после лазерной абляции, согласно данным Graef C et al., составлял 7,2-11%, в то время как для амниоредукции он колебался в пределах 16-33%. Вероятность возникновения тяжелых неврологических осложнений (приводящих к инвалидизации) при амниоредукции 7-26%, а при лазерной коагуляции 6-11%. Было также доказано, что риски неврологических нарушений после проведенной лазерной абляции одинаковы в случае выживания как одного из близнецов, так и обоих, что доказывает протективный эффект лазерной коагуляции в отношении развития неврологических осложнений [177]

Исследователями также было показано, что потеря одного плода в ранних периодах беременности (первом и втором триместре) сопряжена с меньшим риском неврологических осложнений. Существует три паттерна поражения мозга у выжившего близнеца: первый — гипоксические изменения белого вещества головного мозга, которые обычно возникают в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии, что в свою очередь приводит к порэнцефалии, мультикистозной энцефаломалии, микроцефалии, гидроцефалии; второй — геморрагические изменения, либо изолированные, либо сочетанные с ишемическими изменениями, которые могут приводить к

постгеморрагической водянке головного мозга; третий — аномалии, вторичные к нарушению кровоснабжения, а именно — дефекты нервной трубки, редукция конечностей, гипоплазия зрительного нерва.

Помимо повреждений со стороны нервной системы, возможны повреждения почек, атрезия тонкой кишки, гастрошизис, врожденная аплазия кожи, инфаркты конечностей. Они, однако, встречаются реже, чем неврологические осложнения [2].

1.7. Заболеваемость новорожденных из МХДА двоен со специфическими осложнениями

Первым, о чем стоит упомянуть, говоря о нарушениях, встречающихся у детей после СФФТ, являются неврологические осложнения. Они выявляются наиболее часто, в связи с чем, были достаточно подробно изучены.

Частота церебральных поражений при СФФТ сильно варьирует в разных исследованиях и оставляет, по разным источникам, от 3 до 41% [125]. Такой значительный разброс данных объясняется, среди прочего, методологическими расхождениями, например, выбором исследователями разных режимов при выполнении ультразвукового исследования, определением аномалий при УЗИ головного мозга, числом пациентов, включенным в каждое исследование. Например известно, что диагностика кистозной перивентрикулярной лейкомаляции недостаточно надежна, если в течение неонатального периода было выполнено мало сканирований, т.к. в этом случае может быть пропущена треть серьезных поражений головного мозга [93].

Недостаточно частое проведение УЗ-исследований может привести к недооценке неблагоприятного исхода у детей после коррекции СФФТ. В большом проспективном исследовании при использовании интенсивных ультразвуковых режимов и еженедельном сканировании головного мозга, была обнаружена распространенность тяжелых церебральных

поражений у 14% близнецов после СФФТ, в случаях, когда проводилось лечение с применением ФЛКА [290].

Точный патогенез поражений головного мозга при СФФТ на данный момент все еще остается не до конца изученным и может быть следствием как антенатального, так и постнатального повреждения. В то же время в ряде работ было показано, что некроз белого вещества головного мозга происходит у монохориальных двоен чаще, чем в случае бихориальной беременности. Предполагают, что фактором риска указанного осложнения являются множественные сосудистые анастомозы плаценты [226].

В литературе встречаются несколько доминирующих теорий, объясняющих возникновение неврологической патологии. Сторонники одной из них придерживаются мнения, что причиной поражения нервной системы у близнецов служат гемодинамические нарушения, ведущие к развитию ишемии. Считается, что поражения головного мозга, выявленные антенатально, связаны с гемодинамическими нарушениями *in utero* [221].

Результаты сканирования головного мозга новорожденных в раннем неонатальном периоде показывают, что антенатальные церебральные повреждения наблюдают у 10-35% выживших после СФФТ по сравнению с 3% у дихориальных близнецов и 2% в случае неосложненной монохориальной двойни. В пользу изложенной теории говорит тот факт, что при проведении хирургической коагуляции анастомозов тяжелые неврологические нарушения встречаются в три раза реже, чем при использовании амниоредукции [227].

Van Klink et al. в своей работе подчеркивают, что гемодинамический дисбаланс и перемещение крови через сосудистые анастомозы плаценты ведет к нарушению мозговой перфузии, что, в свою очередь, может способствовать развитию ишемических инсультов. Как сообщается, множественные сосудистые анастомозы плаценты у монохориальных

двоен являются фактором риска развития инфарктов белого вещества головного мозга [195].

Таким образом, при проведении фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты патофизиологические механизмы развития осложнений устраняются, с чем связывают снижение показателей заболеваемости [214].

Обобщая вышесказанное, можно утверждать, что согласно указанной теории, неврологические нарушения у близнеца-донора представляют собой следствие ишемического повреждения, вызванного церебральной гипоперфузией. Однако у близнеца-реципиента предполагаемый механизм имеет ряд отличий. Считается, что повышение вязкости крови и полицитемия ведут к внутрисосудистому сладжу, провоцирующему возникновение неврологических нарушений [168].

Альтернативой служит точка зрения авторов, которые подчеркивают, что нельзя не учитывать такой важный фактор, потенциально способствующий развитию неврологических нарушений, как недоношенность. По сообщениям исследователей, ее наблюдают в абсолютном большинстве случаев [107].

Церебральное повреждение при крайней недоношенности может возникнуть в результате антенатального травматизма и / или постнатальной травмы. Последняя, среди прочего, является важным фактором риска развития кистозной перивентрикулярной лейкомаляции и тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний [203].

По результатам ряда работ, именно гестационный возраст в большей мере, по сравнению с типом проведенного лечения, служит предиктором развития поражений нервной системы. Так 100% рожденных до 28 недель имели серьезные неврологические нарушения. В то же время подобной картины не наблюдалось, если гестационный возраст превышал 32 недели [337].

Другим важным аспектом служат данные о том, что неврологические нарушения сохраняются после рождения. Сообщается, что при хирургическом лечении спустя 6 лет 11,6% детей имели легкую неврологическую недостаточность. Под этим определением объединили задержку развития речи, косоглазие. В том же исследовании у 8,9% детей по истечении указанного промежутка времени были подтверждены тяжелые неврологические поражения. К ним относили ДЦП и умственную отсталость. В то же время не было выявлено значимых различий в заболеваемости близнеца-донора и реципиента [98, 277].

Представляют интерес данные многочисленных исследований, в которых было показано, что частота встречаемости неврологических осложнений зависит от типа проведенного лечения. Так после амниоредукции сообщаемая частота поражений головного мозга колеблется от 6% до 38%, в то время как после ФЛКА показатели составляют 8-18%. По этой причине можно сделать вывод о том, что предпочтительным методом коррекции СФФТ является лазерная коагуляция, увеличившая уровень выживаемости, по разным данным, с 55 до 74% [205].

Следует упомянуть патологии, которые чаще всего были отнесены к категории тяжелых повреждений головного мозга в вышеуказанных исследованиях. В данную группу вошли кистозная перивентрикулярная лейкомаляция, кисты белого вещества головного мозга, тяжелое внутрижелудочковое кровоизлияние, дилатация желудочков головного мозга, церебральная атрофия, артериальный ишемический инсульт, а также по крайней мере одно из следующих заболеваний: ДЦП, сильная двигательная и/или когнитивная задержка развития, двусторонняя слепота или глухота, требующая применения слуховых аппаратов [280].

Более того, есть сообщения о наблюдениях ассоциации СФФТ с мальформациями вены Галена и полимикрогирией. В большинстве

работ у монохориальных двоен с СФФТ были описаны такие неврологические поражения как субэпендимальные псевдокисты или лентикюлостриальная ангиопатия, которые авторы относят к категории незначительных неврологических поражений. В указанной серии работ также было отмечено, что доноры и реципиенты одинаково подвержены риску развития нарушений [310, 314].

По результатам, которые приводят в своей работе Klink et al., распространенность ДЦП и, по крайней мере, одного из следующих заболеваний: сильная двигательная и/или когнитивная задержка развития, двусторонняя слепота или глухота, требующая применения слуховых аппаратов после амниоредукции составляет от 5% до 23% и от 6% до 26% соответственно. Уровни ДЦП и перечисленных нарушений после лазерной хирургии в свою очередь составляют от 3% до 12% и от 4% до 18% [195].

В исследовании Eurofetus краткосрочный неврологический исход для перенесших амниоредукцию по поводу СФФТ и выживших плодов, также был менее благоприятным по сравнению с лазерной хирургией. Однако долгосрочный результат в двух группах лечения был схож. К сожалению, более продолжительная оценка не проводилась, т.к. относительно большой процент (22%) живых новорожденных в группе амниоредукции имели тяжелые повреждения головного мозга, и интенсивное лечение было прекращено [284, 290].

В недавних работах изучались долгосрочные неврологические результаты когорты детей 3-5 лет, перенесших СФФТ, при котором применялась лазерная коагуляция анастомозов. Сообщалось о развитии, по крайней мере, одного из следующих заболеваний: ДЦП, сильная двигательная и/или когнитивная задержка развития, двусторонняя слепота или глухота, требующая применения слуховых аппаратов у 4% детей. Примечательно, что с худшим когнитивным результатом были

связаны низкий уровень образования матери, более тяжелая стадия СФФТ и более низкий гестационный возраст при рождении [222].

По данным исследования Wagner et al. снижение частоты развития неврологических осложнений у пациенток, которым проведено лазерное хирургическое вмешательство по сравнению с группой амниоредукции подтверждает теорию о том, что именно гемодинамические факторы провоцируют неврологические заболевания у плодов [337]. Так при использовании амниоредукции зафиксировано трехкратное повышение показателей тяжелых повреждений головного мозга в сравнении с таковыми при использовании лазерной коагуляции фето-фетальных анастомозов. Среди прочего, после амниоредукции у близнецов чаще диагностировали перивентрикулярную лейкомаляцию и внутрижелудочковые кровоизлияния [195].

Неврологическая заболеваемость в возрасте 2 лет также выше у детей в группе амниоредукции. В противоположность этому дети из группы лазерной хирургии показывает лучшие показатели моторного развития и социальных навыков. Неврологическое развитие в данной группе детей в целом выше, кроме того, к 2 годам наблюдается снижение неврологического отставания от показателей, соответствующих возрасту [198].

Однако показатели неврологического развития, у детей в возрасте 2 лет и 10 месяцев при коагуляции анастомозов плаценты достоверно не отличаются от таковых в возрасте 6 лет и 5 месяцев. Так в исследовании, где наблюдали 160 детей в возрасте 6 лет, 11,6% имели легкий неврологический дефицит, в то время как 8,9% — тяжелые нарушения. При этом как легкие нарушения расценивались задержка развития речи и косоглазие, а к тяжелым относили ДЦП и умственную отсталость. Кроме того, авторы исследования не выявили разницы в неврологической заболеваемости у близнеца-реципиента и близнеца-донора [93].

Точные количественные данные, отражающие частоту развития неврологических нарушений достаточно противоречивы. Так в дальнейших исследованиях Klink et al. зафиксировали, что частота ДЦП, сильной двигательной и/или когнитивной задержки развития, двусторонней слепоты или глухота, требующей применения слуховых аппаратов при СФФТ в группе амниоредукции является высокой, составляя в среднем 20% [198].

Долгосрочный результат при СФФТ в группе лазерной хирургии был более благоприятен. Приведенные заболевания встречались в 10% случаев. Это существенное различие в результатах авторы связывают с более высоким уровнем тяжелой недоношенности при СФФТ в группе амниоредукции [290]. Т.е. применение лазерной хирургии позволяет увеличить гестационный возраст и снизить частоту осложнений, связанной с преждевременными родами.

Связь между низким гестационным возрастом при рождении и данными патологиями не удивительна, поскольку недоношенность является признанным фактором риска неблагоприятного исхода нейроразвития.

Большое внимание научного сообщества привлекло проведенное недавно исследование, в котором проводилось сравнение методики Соломон и селективной коагуляции. Основным результатом было отсутствие ДЦП, сильной двигательной и/или когнитивной задержки развития, двусторонней слепоты или глухоты, требующей применения слуховых аппаратов у 67% детей в группе, в которой проводилась операция по методике Соломон и у 68% в стандартной группе ($p = 0,92$) [284]. Таким образом, не было показано влияния техники операции на неврологический исход.

Учитывая повышенный риск развития поражений головного мозга, УЗИ головного мозга должно регулярно проводиться после рождения детям, выжившим после СФФТ. Хотя это исследование информативно

для выявления церебрального повреждения, его роль в оценке последующего неврологического дефицита невелико.

Исследования по изучению неврологической заболеваемости после лазерной коррекции СФФТ немногочисленны, но еще меньше работ, в которых проводилось долгосрочное наблюдение, тогда как нарушения нервно-психического развития могут стать очевидными лишь через несколько лет после рождения [285].

Следует упомянуть, что на данный момент имеется мало данных о перинатальных факторах для прогнозирования неблагоприятных неврологических исходов. Тем не менее, их оценка может иметь решающее значение для надлежащего консультирования родителей и наблюдения за детьми.

У детей, родившихся после коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии, также нередко наблюдаются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Так Wagner et al. выделяют две группы нарушений. К первой группе относят кардиомиопатию с систолической/диастолической дисфункцией и стеноз ствола легочной артерии, во вторую входит дефект межпредсердной перегородки [337].

Зарегистрированная сердечно-сосудистая заболеваемость может быть транзиторной, прогрессирующей и иногда сохраняться после неонатального периода. Она включает, помимо перечисленной патологии, фетальную и неонатальную гипертензию, персистирующую гипертензию, стойкую легочную гипертензию новорожденных, трикуспидальную регургитацию, инфаркт миокарда левого желудочка, кальцификацию легочной артерии и обструкцию выносящего тракта правого желудочка [218, 226].

Во многих исследованиях учеными было зарегистрировано, что врожденные пороки сердца у близнецов при данном синдроме встречаются чаще, чем в популяции и в сравнении с неосложненными монохориальными беременностями [103, 176, 192].

Врожденные болезни сердца встречаются при СФФТ в 12 раз чаще, чем в общей популяции, и в основном у близнеца-реципиента. Авторы работ, в которых частота наблюдения данного типа нарушений при СФФТ сравнивалась с таковой при одноплодной беременности, приводят показатели 3,8% против 0,6% соответственно. Ученые предполагают, что такая картина может быть связана с сердечной дисфункцией, возникающей у близнецов при СФФТ. Несмотря на это, точный механизм развития врожденных пороков сердца в данном случае все еще остается неизвестным [181].

Необходимо отметить, что нарушения, наблюдаемые у близнеца-донора и реципиента различны. Так гиперволемиа у реципиента ведет к множественным порокам сердца, среди которых кардиомегалия, бивентрикулярная гипертрофия миокарда, антиовентрикулярная регургитация. Несмотря на постоянный дефицит объема, сердечная патология у близнеца-донора встречается реже, чем у реципиента. У последнего в 50% случаев сердечно-сосудистые нарушения являются причиной смерти в постнатальном периоде.

У реципиентов часто встречается стеноз клапана легочной артерии, уровень намного выше, чем в популяции (4,5% против 0,038%). Это, как предполагается, связано с перегрузкой правого желудочка до проведения хирургического лечения [183].

Общеприняты две теории, объясняющие патогенез сердечно-сосудистой заболеваемости у близнеца-реципиента при СФФТ. Сторонники первой предполагают, что сердечно-сосудистые заболевания являются следствием повышенной преднагрузки вследствие хронической гиперволемии, вызывающей гипертрофию миокарда [337].

Вторая теория подразумевает, что заболевания обусловлены увеличением постнагрузки, вызванным обнаруженным у плода-реципиента повышенным уровнем вазоконстрикторных веществ, таких как эндотелин-1. Высокие уровни гипертензии, наблюдаемые у

близнецов-реципиентов, подтверждают данную теорию. Однако вопрос о большем влиянии пре- или постнагрузки остается открытым [222].

Бивентрикулярная гипертрофия с преобладанием левожелудочковой гипертрофической кардиомиопатии (КМП), в зависимости от критериев диагностики, может присутствовать у от 40 до 100% близнецов-реципиентов. Фетальная гипертрофическая КМП может привести к водянке плода у 10-15% из них [285].

Тем не менее, гипертрофическая кардиомиопатия, по-видимому, в большинстве случаев обратима после родов. Однако гипертрофия миокарда может привести помимо прочего к функциональной обструкции выносящего тракта правого желудочка сердца, обусловленному клапанным или подклапанным стенозом клапана легочной артерии. Обструкция выносящего тракта правого желудочка встречается у 4-11% плодов-реципиентов и связана с высокими показателями смертности. Данная патология может прогрессировать и требовать неотложного лечения баллонной вальвулопластикой клапана легочной артерии или хирургического вмешательства после рождения [316].

У близнецов-реципиентов описано улучшение сердечной функции после родов, предполагается, что устранение причинных факторов помогает восстановлению. В то же время, пока недостаточно данных, которые бы говорили о том, снижается ли риск сердечно-сосудистой патологии у близнецов после лазерной операции по сравнению с амниоредукцией [246].

Дисфункция миокарда достаточно распространена у близнецов при СФФТ: увеличенная постнагрузка провоцирует цепь событий, результатом которых является сниженное напряжение миокарда желудочка, увеличивается нагрузка объемом у близнеца-реципиента. В то же время хроническая вазоконстрикция у близнеца-донора и

активация его ренин-ангиотензиновой системы ведет к развитию гипертрофии миокарда у близнеца-реципиента [234].

Нарушение функции миокарда может привести к или предшествовать обструкции выносящего тракта правого желудочка у 8% близнецов-реципиентов и дефектам межпредсердной перегородки у 5% [157]. В ряде работ было высказано предположение, что нарушение рестрикции левого желудочка — ранняя находка у близнеца-реципиента при пре- или ранних стадиях СФФТ. В это же время на более поздних стадиях заболевания в процесс вовлечены оба желудочка [263].

Развитие сердечно-сосудистой патологии у плодов-реципиентов имеет особенности. Данная группа детей имеет косвенные признаки системной гипертензии, гипертрофии желудочков сердца с атриовентрикулярной регургитацией и сниженным диастолическим наполнением, что приводит к увеличению времени изовальвумического расслабления и монофазному профилю наполнения с малой продолжительностью, обычно сопровождаемому систолической дисфункцией [337].

Правый желудочек поражается на более ранних стадиях и сильнее, чем левый, и иногда может также развиваться обструкция выносящего тракта правого желудочка и стеноз клапана легочной артерии. В исследовании, где наблюдали близнецов после амниоредукции, отмечалось, что в 10 лет близнецы-реципиенты имели более низкую скорость диастолического расслабления, чем доноры, при этом значимой разницы в сравнении с контрольной группой не наблюдалось [157].

В норме у плода существует преобладание вклада правого желудочка в сердечные выброс, а легочная артерия шире аорты. У плода-реципиента при СФФТ функция правого желудочка систематически нарушена более сильно, чем функция левого желудочка, что, как сообщается, приводит к замедленному росту фетальной легочной

артерии и меньшему ударному правого желудочка по сравнению с соответствующими левосторонними структурами [195].

Помимо этого, у обоих близнецов чаще, чем в популяции встречаются дефекты межпредсердной перегородки. Чаще это дефекты средних размеров.

Имеются данные о том, что некоторое влияние на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений оказывает метод проведенного лечения. Примечательно, что сердечная недостаточность, ведущая к смерти плода — «реципиента», в 2,7 раз чаще встречается при амниоредукции, по сравнению с лазерной хирургией [183]. Скорее всего это связано с тем, что лазерная хирургия эффективно препятствует прогрессированию кардиологических проблем, устраняя сброс крови через фето-фетальные анастомозы плаценты. В то же время при амниоредукции неравномерное распределение крови между близнецами сохраняется.

Как уже было отмечено, сердечно-сосудистые нарушения у плодов при СФФТ имеют тенденцию к регрессии после рождения. Несмотря на повышенный риск развития врожденных пороков сердца, благодаря пластичности, другие кардиологические проблемы нормализуются со временем [337].

Так в отсутствии провоцирующего фактора устраняется диастолическая и систолическая дисфункция миокарда. 87% детей, перенесших неонатальный период, в дальнейшем показывают нормальные показатели деятельности сердца. При хирургическом вмешательстве при тяжелых СФФТ в течение 15 месяцев после рождения сердечная функция новорожденных нормализовывалась [96].

При успешном лечении СФФТ методом ФЛКА показан регресс кардиальной дисфункции у большинства плодов до рождения, однако есть несколько сообщений о влиянии СФФТ на сердечную функцию позднее в детстве. Данные весьма противоречивы. Herberg et al.

сообщают о нормальных размерах желудочка и систолической функции у детей в среднем в возрасте 21 месяца [183].

В противоположность этому, Halvorsen et al. опубликовали работу, где описали отклонения в скорости диастолического потока обоих желудочков сердца у близнецов-реципиентов. В исследовании этой группы авторов близнецы в возрасте в среднем 4,5 года, перенесшие в прошлом СФФТ, сравнивались с ровесниками, родившимися при одноплодной беременности. Результаты показывают, что у близнецов с СФФТ минимальные отличия друг от друга в диастолической функции сердца. При этом у близнецов-реципиентов более низкая разница соотношения раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка по сравнению с близнецами-донорами. Сравнение с контрольной группой не показало значимых различий, что говорит о благоприятном долгосрочном исходе [178].

Несмотря на то, что у новорожденных, перенесших СФФТ, показан регресс сердечно-сосудистой патологии после рождения, эта категория детей остается в группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний не только в перинатальном периоде, но и в будущем, т.к. наблюдаемая частота врожденных пороков сердца выше, чем в популяции.

К проблемам новорожденных из двоен вне зависимости от хориальности относится ретинопатия недоношенных. Однако, поскольку именно МХДА двойни, в особенности сопровождающиеся СО, характеризуются значительной частотой преждевременных родов, в том числе и экстремально ранних, то мы рассмотрим это осложнение как характерное для МХДА двойни. Ретинопатия недоношенных — мультифакториальное заболевание, развивающееся у детей, рожденных на раннем гестационном сроке. Данная патология характеризуется нарушением развития сосудов в недоразвившейся сетчатке глаза [155].

В норме васкуляризация внутренней поверхности сетчатки глаза плода начинается внутриутробно, на 14-18 неделе гестации. Затем этот процесс распространяется с диска зрительного нерва на периферию сетчатки. Васкуляризация сетчатки глаза, как правило, завершается полностью к 40 неделе гестации [174].

С физиологической точки зрения она включает в себя два процесса: васкулогенез — первичное формирование сосудов, т.е. *de novo* дифференциацию мезенхимальных клеток в эндотелиальные клетки и потом в капилляры, и ангиогенез — образование сосудов из ранее существующих зачатков.

Фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) и другие проангиогенные факторы, включая фетальный эритропоэтин и инсулиноподобный фактор роста 1, выделяются при ангиогенезе, который в свою очередь вызван гипоксией развивающейся сетчатки [155].

Патогенез ретинопатии недоношенных может быть описан как двухфазный процесс, протекающий в недоразвившейся сетчатке глаза [174]. Первая фаза характеризуется гипоксия-индуцированной задержкой роста сосудов. Постнатальное «внематочное» парциальное давление кислорода выше, чем таковой уровень *in utero*. Сосуды сетчатки реагируют на данное изменение вазоконстрикцией и облитерацией сосудов. В связи с этим ткань сетчатки сталкивается с метаболическими и гипоксическими проблемами из-за отсутствия хорошо функционирующей системы сосудов.

Во второй фазе эта индуцированная гипоксия ведет к нефизиологическому выделению ангиогенных факторов, например, ФРЭС, что влечет за собой патологическую неоваскуляризацию и неконтролируемый рост сосудов в стекловидное тело.

Патофизиологический механизм при СФФТ связан с гемодинамическим дисбалансом из-за фето-фетальных анастомозов плаценты. Как следствие, оба плода находятся в состоянии гипоксии.

Это состояние плода-донора обусловлено гиповолемией и последующей анемией. В случае плода-реципиента гипоксия вызвана гиперволемией и повышенной нагрузкой на сердце [174].

Это значит, что поскольку развитие сетчатки напрямую зависит от уровня кислорода, оно может быть нарушено гипоксией и вызванными ей изменениями концентрации ФРЭС. Было показано, что у плодов, страдающих СФФТ, регистрируется высокая концентрация ФРЭС в сыворотке. Таким образом, СФФТ влияет на развитие сетчатки, становясь тем самым, как предполагают, фактором риска развития ретинопатии недоношенных.

Секреция фетального эритропоэтина также стимулируется гипоксией, при этом повышенная концентрация данного вещества также является фактором риска развития ретинопатии недоношенных. Сообщается, что концентрация фетального эритропоэтина в сыворотке у плодов с СФФТ статистически значимо превышает таковую у плодов без СФФТ. Данный факт может объяснять повышенный риск развития ретинопатии недоношенных у детей из МХДА двоен, осложненных СФФТ [155]. Однако было выявлено, что ретинопатия недоношенных не развивается у детей с более ранней стадией СФФТ. В связи с этим, авторы высказали предположение, что данное заболевание все же развивается постнатально, однако начальные повреждения, запускающие патофизиологические механизмы постнатально, появляются еще до рождения.

Кроме того, нельзя забывать, что близнецы после СФФТ зачастую рождаются преждевременно. В связи с этим такое осложнение как ретинопатия недоношенных во многом обусловлена низким гестационным возрастом. Наибольшему риску развития данного осложнения подвержены дети, рожденные на сроке меньше 27 недель. У них тяжелая ретинопатия недоношенных может спровоцировать

отслойку сетчатки, что в свою очередь приводит к тяжелой потере зрения и постоянной слепоте [155].

Противоречащие этому данные получены в другой серии исследований. Согласно им, дети после СФФТ имеют риск развития ретинопатии не больший, чем при беременности одним плодом [155, 174, 294, 352].

На текущий момент известно, что факторами риска развития ретинопатии недоношенных являются следующие: низкий гестационный возраст, низкий вес при рождении, низкая скорость прибавки веса, проведение вентиляции с повышенным парциальным давлением кислорода, переливание эритроцитарной массы, лечение рекомбинантным эритропоэтином [155].

В исследованиях Gschließer et al. у младенцев, перенесшие СФФТ, было показано статистически значимое повышение заболеваемости ретинопатией недоношенных в сравнении с близнецами, не имевшими указанного синдрома в анамнезе. Отмечалось, что риску развития нарушения зрения подвержены как близнец-донор, так и реципиент [174].

В литературе имеются сообщения о том, что ретинопатия недоношенных развивается у детей после СФФТ, чей гестационный возраст выше, чем у близнецов в контрольной группе. При этом многоплодная беременность сама по себе не является фактором риска развития этой патологии [174].

Как известно, при проведении инвазивных вмешательств во время беременности высок риск развития инфекционных осложнений. Амниодренирование и ФЛКА не являются исключениями. В связи с этим наблюдается высокая частота преждевременных родов и рождения недоношенных детей, что в свою очередь, влечет за собой распространенность легочной патологии в данной группе детей [16].

Наиболее часто встречающимися осложнениями является врожденная пневмония и бронхолегочная дисплазия. Указанные осложнения характерны для недоношенных детей и вносят значительный вклад в показатели младенческой заболеваемости и смертности. Тем не менее современные технологии оказания неонатальной помощи позволяют обеспечить выхаживание новорожденных и не допустить прогрессирования заболеваний [61].

Согласно определению, врожденная пневмония — острое инфекционно-воспалительное заболевание респираторных отделов легких, возникающее как следствие ante- и/или интранатального инфицирования и имеющее клинико-рентгенологические проявления в первые 72 часа жизни ребенка [65].

Особенно значимо своевременное выявление данного заболевания у недоношенных детей. Это обусловлено тем, что ведущая клиническая форма в этом возрасте связана с тяжелым течением заболевания и высокими показателями смертности, составляющими до 40%. Указанный уровень в 3 раза превышает смертность у недоношенных детей при отсутствии врожденной пневмонии [16].

Помимо инвазивных вмешательств во время беременности, факторами риска развития врожденной пневмонии являются хламидийная инфекция, характерное для СФФТ мало- и многоводие, длительный безводный период. К перинатальным факторам риска относят малый вес при рождении, рождение в состоянии асфиксии, морфофункциональную незрелость новорожденного [16].

При лечении врожденной пневмонии, помимо антибиотико- и иммунокорректирующей терапии, применяют респираторную поддержку, включая проведение ИВЛ. При проведении последней чрезвычайно важно свести к минимуму риск баротравмы, а также следует правильно определить требуемую концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси.

Подобные меры направлены на оптимизацию лечения и недопущение развития бронхолегочной дисплазии [16].

В свою очередь бронхолегочная дисплазия (БЛД) представляет собой хроническое заболевание, развивающееся, как правило, у недоношенных детей как результат поражения легких при проведении «жестких» режимов ИВЛ с высокими концентрациями кислорода.

Зачастую данная патология выявляется у недоношенных детей, имеющих массу при рождении менее 1200 г на сроке менее 32 недель гестации. К сожалению, при глубокой недоношенности бронхолегочная дисплазия может развиваться даже при адекватной первентивной терапии [258].

На данный момент известно, что риск формирования БЛД повышается с уменьшением гестационного возраста и массы тела при рождении. Так по данным литературы, БЛД встречается у 15-44% детей, рожденных с массой тела менее 1000 г, 3-16% в случае массы в пределах 1000-1500 г и всего у 1% новорожденных с массой 2000 г при рождении.

Нельзя не упомянуть, что данное заболевание характеризуется высокой летальностью, составляющей в первый год жизни ребенка 10-15%. БЛД представляет собой полиэтиологическое заболевание, вклад в развитие которого вносят незрелость легочных структур, токсическое действие кислорода, баротравма, инфекции [16].

В связи с вышеперечисленными особенностями особенно важна профилактика, диагностика и лечение упомянутых заболеваний дыхательной системы у детей из МХДА двоен, особенно сопровождавшихся СО, т.к. они имеют целую совокупность факторов риска развития патологии органов дыхания.

Достаточно редкой проблемой новорожденных из МХДА двоен, осложненных СФФТ является патология органов брюшной полости. Так, опубликованы сообщения об атрезии подвздошной и тощей кишки. Было предложено несколько механизмов для объяснения возможной

ассоциации кишечной атрезией и СФФТ, включая ишемию брыжейки вследствие гипоперфузии (у близнецов-доноров) и повышенной вязкости крови (у реципиентов), гемодинамические изменения и эмболические явления после лазерной коагуляции анастомозов плаценты. Большинство случаев (75%) имели место у близнецов-реципиентов после проведения фетоскопической лазерной хирургии [222].

Detlefsen et al. сообщили о случаях развития у новорожденных, перенесших СФФТ, некротического энтероколита и перфорации дистального отдела подвздошной кишки. Авторы предполагают, что некротический энтероколит может встречаться чаще при СФФТ, особенно у близнецов-доноров, связывая это с гипоперфузией желудочно-кишечного тракта с последующим гипоксическим повреждением. Кроме того, нельзя исключить влияние недоношенности на развитие упомянутых осложнений [142].

В литературе имеются данные о том, что хроническая гиповолемия у близнецов-доноров может привести не только к анемии и гипоальбуминемии, но и повлиять на функцию почек. Близнецы-доноры при СФФТ имеют более высокий уровень креатинина, чем близнецы-реципиенты, что свидетельствует о том, что хроническая трансфузия крови между ними способствует нарушению функции почек [222].

Можно предположить различные гипотезы, объясняющие повышенный уровень подобных нарушений у близнецов-доноров. Во-первых, повышение уровня креатинина может отражать состояние хронической гиповолемии из-за хронической кровопотери («пренатальная гипотеза»). Это также может объяснить более низкое кровяное давление и снижение выделения мочи у близнецов-доноров после рождения [329].

В то же время отсутствие повышения уровня мочевины и частоты сердечных сокращений при рождении у близнецов-доноров может не полностью поддерживать гипотезу о хронической гиповолемии.

Альтернативная теория подразумевает, что повышенный уровень креатинина у доноров может быть следствием хронической гипоксии и почечного повреждения вследствие хронической гипоксии и анемии («ренальная гипотеза»). Если ренальная гипотеза верна, то риск развития почечной недостаточности, которая может возникнуть у близнецов-доноров, может сохраняться до взрослого возраста, что требует дальнейших долгосрочных исследований [222].

Последняя теория аналогична гипотезе Brenner et al., которая предполагает, что нарушение развития почек может привести к увеличению постнатального риска развития артериальной гипертензии и заболеваний почек. Существуют версии, согласно которым нарушения работы почек могут быть результатом комбинации факторов: хронической гиповолемии и хронической гипоксии [120].

Наконец, в литературе встречается «эндокринная» гипотеза, говорящая о том, что повышенная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и приводит к гиперплазии юкстагломерулярных ренин-продуцирующих клеток у близнеца-донора [329].

Был проведен ряд исследований, в которых регистрировали функцию почек в группе, прошедшей через лазерную коагуляцию плацентарных анастомозов, и в группе амниоредукции. По данным Beck et al. у младенцев в группе лазерной хирургии не наблюдалось патологии почек. Другая группа авторов, опубликовавшая аналогичное исследование, сообщает об одном случае развития транзиторной почечной недостаточности [105].

Таким образом, риск развития почечной недостаточности у близнецов-доноров после ФЛКА, проведенной по поводу СФФТ, весьма

низок. Это связывают с прекращением трансфузии крови от одного плода другому.

Напротив, в большинстве сообщений о группе амниоредукции проявляет повышенный риск тяжелой почечной недостаточности у близнецов-доноров. В своем исследовании Verbeek et al. обнаружили тяжелые нарушения функции почек у 6% близнецов-доноров в группе амниоредукции. При этом один младенец умер от терминальной почечной недостаточности, а другому потребовался гемодиализ. Обобщая вышесказанное, по данным литературы, риск тяжелых повреждений почек при СФФТ особенно высок у близнецов-доноров при применении лечения амниоредукцией [329].

Следует отметить, что на данный момент имеются сообщения о различных осложнениях при СФФТ, связанных с функцией почек. Как уже было упомянуто, в основном, данные нарушения диагностируются у близнецов-доноров и включают кортикальный некроз и фиброз почек, транзиторную почечную недостаточность и гематурию, острую почечную недостаточность, требующую длительного перитонеального диализа. Также встречается перманентная тубулярная дисфункция с полиурией из-за почечной тубулярной дисгенезии. Исследование материала на аутопсии показало, что почечная тубулярная дисгенезия, характеризующаяся поражением проксимального извитого канальца, встречается почти у 50% погибших близнецов-доноров.

Патогенез повреждения клубочков и канальцев, вероятно, является вторичным по отношению к гипоксически-ишемическому повреждению из-за хронической пренатальной гипоперфузии почек. У близнецов-доноров часто встречается и олигурическая почечная недостаточность, при этом в большинстве случаев описывается полное восстановление функции почек. Поражение почек может в ряде случаев приводить к хронической почечной недостаточности, требующей диализа и трансплантации почки [222].

Таким образом, у новорожденных с СФФТ следует тщательно контролировать функцию почек путем измерения креатинина в сыворотке и объема мочи для исключения почечной недостаточности.

1.8. Диагностика и существующие методы лечения специфических осложнений МХДА двойни

По данным статистики, более 2/3 монозиготных двоен являются монохориальными. Также известно, что монохориальная плацента всегда имеет сосудистые анастомозы между кровеносными системами близнецов [151, 222]. Следует упомянуть, что, как отмечают исследователи, большинство анастомозов, представленных на хориальной пластинке, являются артерио-венозными по своей природе [350].

Многими исследователями было показано, что такой принципиальный критерий, как определение хориальности наиболее достоверно можно установить при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) в первом триместре беременности [35]. Использование характерных признаков служит достоверным критерием правильного определения типа хориальности в каждом конкретном наблюдении (Рисунок 6).

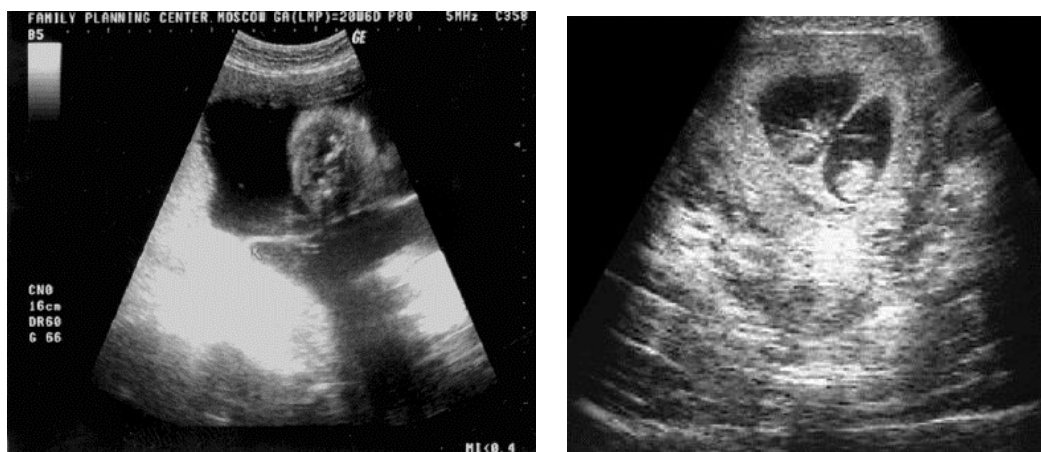


Рисунок 6 – Ультразвуковые критерии хориальности (Т- и λ-признаки)

Достоверная диагностика специфических осложнений МХДА двойни, и прежде всего СФФТ, до настоящего времени возможна не ранее начала второго триместра беременности и только при наличии специфических ультразвуковых данных. Однако если диагностика осуществляется на самых ранних этапах проявления СО, то тактика ведения данной беременности может быть своевременно скорректирована оптимальным образом.

На основании УЗИ, выполненного в первом триместре, по данным ряда исследователей, возможно предположить возникновение СО МХДА двойни в последующем. Такие ультразвуковые маркёры как: толщина воротникового пространства [126], копчико-теменной размер (КТР) плодов [154], кровоток в венозном протоке [232] могут служить этому с достаточно высокой степенью достоверности. Помимо стандартной оценки данных. Для повышения вероятности прогнозирования может помочь и сопоставление этих параметров между плодами с выявлением различий и несоответствий.

Для наиболее точного определения срока гестации общепринятым параметром является КТР плода. По умолчанию общепринятым считается, что рост плода в I триместре беременности имеет непрерывную экспоненциальную динамику и не зависит от внешних факторов, таких как кровоток в системе маточных артерий, который может влиять на рост плодов во втором и третьем триместрах беременности. Однако многими авторами при многоплодной беременности было показано наличие отставания фетометрических показателей от нормативных уже в первом триместре [331]. Замедление роста одного плода на ранних сроках многоплодной беременности может являться ранним признаком синдрома ССЗРП [9].

Ранними УЗ-маркерами дисбаланса кровотока, который служит причиной развития СФФТ, могут быть увеличение толщины воротникового пространства (ТВП) одного плода более 95 перцентиля

и/или его дискордантность более 0,6 мм, а также изменение кровотока в венозном протоке у одного из плодов [309]. Тем не менее несмотря на то, что увеличение ТВП одного из плодов, разница в ТВП между плодами и аномальный кровоток в венозном протоке показали себя в качестве ранних маркеров риска развития СФФТ, литературные данные неоднозначны и требуют дальнейшего уточнения. Разница ТВП плодов имеет удовлетворительную чувствительность и специфичность в прогнозировании тяжелых случаев СФФТ, однако такой скрининг до сих пор связан с большим числом ложноположительных и ложноотрицательных результатов [190]. В качестве предикторов СФФТ предлагались и другие ультразвуковые маркеры, такие как большая дискордантность объемов амнионов близнецов [245] обнаружение артерио-артериальных анастомозов [148], складка межплодовой перегородки [287], изменение уровня циркулирующей материнской m-RНК [153]. Однако их прогностическая значимость не была доказана. Таким образом, в настоящее время достоверных ранних маркеров и диагностических предикторов развития специфических осложнений монохориальной беременности не существует, что возвращает нас к необходимости наблюдать за любой МХДА двойней с конца первого триместра беременности более тщательно, чем за двойней с дихориальным типом плацентации.

По литературным данным, СФФТ развивается у беременных МХДА двойней от 10 до 20%. Диагноз устанавливается на основании данных пренатального ультразвукового исследования, чаще всего при выявлении дисконкордантного маловодия и многоводия плодов. Многоводие донора определяется на основе измерения околоплодной жидкости: максимальное измерение менее 2 см позволяет поставить данный диагноз. Многоводие — максимальное измерение более 8 см в первые 20 недель гестации, или более 10 см после 20-ой недели [290]. Для клинического применения была разработана классификация

Quintero et al. [270] в которой выделяют пять стадий развития СФФТ, в зависимости от находок на ультразвуковом исследовании. На первой стадии мочевого пузыря донора визуализируется и доплеровское исследование у обоих плодов показывает нормальный кровоток. На второй стадии мочевого пузыря донора уже не визуализируется, а при стадии три помимо отсутствующего мочевого пузыря кровоток становится аномальным. В стадии четыре можно обнаружить признаки водянки, в основном из-за прогрессирующей сердечной недостаточности. Стадия пять — внутриутробная смерть одного или обоих плодов. Летальный исход при СФФТ без адекватного хирургического лечения очень высок, и составляет 80-100% [115]. В современной медицине существует несколько видов антенатальных вмешательств, позволяющих снизить смертность и инвалидизацию в результате СФФТ. Такими методами являются серийная амниоредукция и фетоскопическая лазерная хирургия. Амниоредукция является преимущественно симптоматическим лечением, целью которого является лечение тяжелого многоводия реципиента и уменьшение риска преждевременных родов в результате чрезмерного растяжения матки, сокращений или преждевременного излития околоплодных вод [31]. Фетоскопическая хирургия является единственным существующим на настоящий момент общепризнанным этиотропным методом лечения СФФТ, так как целью операции является разделение кровотока двух плодов путем коагуляции всех сосудистых анастомозов между ними.

Как было указано ранее, по современным представлениям, при СФФТ выделяют три типа анастомозов: поверхностные артерио-артериальные (АА), поверхностные вено-венозные (ВВ) [207] и глубокие артерио-венозные (АВ) [136]. Поверхностные анастомозы часто непосредственно соединяют две пуповины плодов. Они расположены на *плацентарной пластинке*, соединяются на ее поверхности и могут быть визуализированы при цветовом

доплеровском картировании (ЦДК) во время УЗИ на аппарате экспертного класса, а не только при фетоскопии и постнатально (Рисунок 7). Эти анастомозы обеспечивают быстрый сброс крови между плодами в обоих направлениях по градиенту давления.



Рисунок 7 – Крупный поверхностный АА анастомоз при ЦДК

Хотя АА и ВВ анастомозы традиционно относят к поверхностным, Zhao et al. на примере 270 монохориальных плацент показал, что существуют также так называемые «частично спрятанные» АА и ВВ анастомозы [350]. На своем протяжении они частично располагаются под сосудистым экватором внутри хорионической пластинки. Такие АА анастомозы выявлялись в 3% наблюдений, ВВ — в 5% наблюдений. Частично спрятанные анастомозы были 1-3 мм в диаметре, по ним осуществлялся двунаправленный поток крови. Кроме того, они могут быть не опознаны на поверхности плаценты фетоскопически. Это повышает риск возникновения ятрогенных резидуальных анастомозов, ухудшающих прогноз и приводящих к развитию пСАП [261].

По АА анастомозам ток крови может осуществляться как от донора к реципиенту, так и от реципиента к донору. Таким образом, они

могут функционировать как АВ анастомозы и компенсировать их однонаправленный поток [207].

В мировой акушерской практике за последние десятилетия наметилась отчетливая тенденция к более активному ведению МХДА двоен, сопровождающихся СО. Инвазивные методы, в особенности фетоскопические, стали применяться и для лечения тяжелых форм САП и ССЗРП, особенно ССЗРП третьего доплерометрического типа. Хотя в основном эти методы исторически разрабатывались и применялись для лечения СФФТ, как наиболее часто наблюдаемого СО с гарантированно неблагоприятным, в отсутствие лечения, исходом.

Во множестве исследований было доказано, что для достижения оптимального исхода беременности при развитии СФФТ альтернативы ФЛКА в сочетании с амниоредукцией нет [273]. В качестве паллиативных методов, когда по тем или иным причинам выполнение ФЛКА невозможно, следует рассматривать серийную амниоредукцию и септотомию [51, 62].

Теоретическое обоснование целесообразности амниоредукции заключается в уменьшении растяжения матки с целью профилактики преждевременных родов и ассоциированных с ними осложнений со стороны новорожденных. Существует мнение, что декомпрессия также улучшает гемодинамику плодов, уменьшая давление на плаценту, что приводит к улучшению кровообращения плода-донора [290]. Метод серийной амниоредукции предполагает чрескожную декомпрессию амниотической полости плода-реципиента под контролем УЗИ, обычно с помощью иглы 18-го или 20-го диаметра. После введения иглы в амниотическую полость реципиента, ее подключают к системе с отрицательным давлением. Процедура завершается после того, как объем околоплодных вод реципиента возвращается к норме по данным УЗИ. Процедуру можно повторять по мере нарастания многоводия или при появлении симптомов. Амниоредукция считается временной мерой,

поскольку никак не влияет на субстрат развития СФФТ. Тем не менее, до 20% пациентов демонстрируют разрешение СФФТ уже после однократной амниоредукции. Это явление известно как парадокс амниоредукции [20]. Основными преимуществами метода являются низкая стоимость, техническая простота и широкая доступность.

Неудовлетворительная эффективность серийной амниоредукции была показана уже достаточно давно. В ходе сравнительных исследований серийной амниоредукции выживаемость составила от 37% до 60%, риск неврологических нарушений — от 17% до 33%. [162]. Согласно данным «Международного реестра амниоредукции», в течение 8-летнего периода перинатальная заболеваемость и смертность для 223 беременностей, осложнившихся СФФТ до 28 недель, после активной серийной амниоредукции общая выживаемость близнецов при рождении составила 78%, однако только 60% детей остались живы спустя 4 недели. В трети наблюдений выжил только один из двойни, в 14% — погибли оба. При СФФТ, осложненном антенатальной гибелью одного из плодов, у 67% выживших реципиентов и 75% выживших доноров в возрасте 4 недель отсутствовали неврологические нарушения. В других наблюдениях были зарегистрированы мультикистозная энцефаломалиция, внутрижелудочковые кровоизлияния, почечная недостаточность, спонтанная внутриматочная ампутация стопы, сепсис и бронхолегочная дисплазия [236].

В отличие от серийной амниоредукции, ФЛКА непосредственно направлена на устранение патогенетической причины развития заболевания. Цель ФЛКА — «дихорионизировать» общую плаценту, создавая тем самым две функционально независимые системы кровообращения. Селективная ФЛКА обычно выполняется при СФФТ прогрессирующего течения в сроках от 16 до 26 недель. De Lia et al. [216] впервые было описано применение под контролем фетоскопа Nd:YAG лазера для окклюзии сосудов плаценты при беременности у

человека в 1990 г. Изначально процедура выполнялась под общей или регионарной анестезией и требовала 10-сантиметрового лапаротомического разреза. Позже Ville et al. [332] усовершенствовали методику, сделав ее менее инвазивной, впервые предложив чрескожное введение интродюсера под местной анестезией.

Одна из важнейших работ, посвященных выбору оптимального подхода к лечению СФФТ, была представлена в 2004 г. В публикации приведены результаты рандомизированного контролируемого исследования «Eurofetus». В исследование в течение 3 лет были включены 142 пациентки с тяжелой формой СФФТ в сроке от 15 до 26 недель. Пациентки были случайным образом были распределены между двумя группами: 72 пациенткам из первой группы была выполнена ФЛКА, 70 пациенткам была выполнена амниоредукция. Выживаемость по крайней мере 1 плода была значительно выше после ФЛКА по сравнению с амниоредукцией (76% против 56%, $p = 0,009$). Срок родов также в среднем был выше после ФЛКА (33 недели против 29 недель, $p = 0,004$). К 6-му месяцу наблюдения 54% детей из группы ФЛКА и 39% из группы амниоредукции оставались живы. ФЛКА также была ассоциирована с улучшением неврологических исходов. Как и в случае сравнительной оценки амниоредукции и септостомии, подбор пациенток для исследования «Eurofetus» был прекращен досрочно, когда запланированный промежуточный анализ показал, что ФЛКА ассоциирована со значительно более высоким уровнем перинатальной выживаемости и с меньшей частотой неврологических осложнений у новорожденных [290].

Исторически было предложено несколько методов выполнения ФЛКА. Самая ранняя методика подразумевала коагуляцию всех сосудов, которые пересекают межплодовую перегородку. Этот подход на сегодняшний день практически не используется, поскольку при выполнении ФЛКА таким методом происходит коагуляция большого

количества сосудов, которые никак не участвуют в соединении 2 систем кровообращения, что может приводить к значительному и неоправданному снижению площади плаценты, задействованной в кровообращении плода-донора с соответствующим повышением риска его гибели [127].

На сегодняшний день стандартом считается селективная ФЛКА [301]. Для селективной ФЛКА требуется выявить патологические анастомозы вдоль сосудистого экватора плаценты, а затем произвести их прицельную абляцию. Метод позволяет сохранить сосуды, не задействованные в патологическом процессе сосудов, и ассоциирован с более высокой выживаемостью плодов. В одноцентровом исследовании с участием 99 пациенток с СФФТ, которым в течение 2-летнего периода была выполнена селективная ФЛКА, была показана значительно более высокая выживаемость обоих плодов к 28-му дню жизни по сравнению с неселективной ФЛКА, за счет более высокой выживаемости доноров [266].

Третий метод, метод последовательной селективной ФЛКА, предполагает коагуляцию анастомозов в следующем порядке: АВ анастомозы от донора к реципиенту, АВ анастомозы от реципиента донору, поверхностные АА анастомозы и поверхностные ВВ анастомозы [267]. Предполагается, что ФЛКА в таком порядке предотвращает интраоперационную гипотензию у плода-донора, увеличивая тем самым выживаемость [268].

В масштабном проспективном когортном исследовании оценивались перинатальные исходы у 682 пациенток после последовательной селективной ФЛКА и после стандартной ФЛК, которые были выполнены в 2 перинатальных центрах в США в течение 8 лет. Через 30 дней после последовательной селективной ФЛКА вероятность выживания обоих плодов была почти вдвое выше, по сравнению со стандартной ФЛКА, однако стандартная селективная

ФЛКА выполнялась в рамках технически более сложных операций, что может влиять на полученные результаты [132]. Относительными недостатками последовательной ФЛКА можно считать ограниченную возможность выполнения этой методики при локализации плаценты на передней стенке матки и более длительное время операции [265].

В 2011 г. Chalouhiet et al. предложили дополнить последовательную селективную коагуляцию методикой «Соломон» [127], которая заключается в линейной поверхностной коагуляции плаценты отрезками, конечными точками которых являются коагулированные анастомозы. Предполагалось, что применение этой техники улучшит результаты ФЛКА за счет профилактики оставления резидуальных (некоагулированных) анастомозов. Однако, первоначальный энтузиазм несколько утих, когда в нескольких рандомизированных исследованиях было показано, что методика «Соломон» не предотвращает возникновение постфетоскопического синдрома анемии-полицитемии и не улучшает перинатальные исходы по сравнению с последовательной селективной коагуляцией анастомозов [91, 143].

Хотя ФЛКА считается во всем мире оптимальным методом лечения при прогрессировании заболевания, вопрос об оптимальном подходе к лечению СФФТ I стадии остается дискуссионным [146]. В ходе многоцентрового исследования в результате анализа исходов беременности со стратификацией по стадиям СФФТ значимых различий в показателях выживаемости по крайней мере одного плода при СФФТ I стадии между амниодренированием и ФЛКА обнаружено не было.

Несмотря на отсутствие консенсуса по поводу оптимальной тактики ведения таких беременностей, считается, что СФФТ I стадии часто не прогрессирует и ассоциирован с благоприятными перинатальными исходами [72, 296]. В одноцентровом ретроспективном исследовании с участием 42 пациенток с СФФТ I стадии, 23 из которых была выполнена амниоредукция, общая выживаемость до выписки как минимум 1 плода

составила 93%, обоих плодов — 71%. Прогрессирование СФФТ было отмечено только у 4 пациенток (10%), при этом во всех 4 наблюдениях была выполнена амниоредукция [104]. Современные данные о лечении СФФТ ранней стадии не являются окончательными. Для определения оптимальной тактики требуются дополнительные исследования по сравнению выжидательной тактики с амниоредукцией или с ФЛКА.

ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Проведено когортное моноцентровое ретроспективное исследование на базе ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» ДЗ Москвы (ЦПСИР). Исследуемую группу составила 841-я пациентка с МХДА двойней за период 2005-2020 гг. Для сравнения по таким параметрам, как: неспецифические осложнения беременности, срок родоразрешения, перинатальная заболеваемость и смертность, необходимость пребывания в отделении реанимации новорожденных в процессе исследования в качестве контрольной использовалась группа из 2486 пациенток с бихориальной двойней, родоразрешенных в ЦПСИР за тот же период времени.

Источником информации послужили базы данных внутренней медицинской документации из клинико-диагностического отделения и прикрепленной женской консультации, отделений акушерско-гинекологического стационара, операционного блока, а также данные патологоанатомических исследований. Также проводилось обследование детей в отделении катамнеза ЦПСИР и телефонное анкетирование пациенток.

Критериями включения в исследование служило выявление ДХДА или МХДА двойни, сроком более 14 недель беременности.

Критерием исключения служили: неразделившаяся МХ двойня, МХМА двойня, хромосомная аномалия плода и отсутствие данных об исходе беременности.

Единицей наблюдения была одна беременность, повторные госпитализации были объединены в одно наблюдение.

В выборку включались следующие данные пациенток: срок гестации на момент родоразрешения, применение репродуктивных технологий, результаты хирургических и фетоскопических вмешательств. Регистрировались релевантные сопутствующие

заболевания, акушерский и гинекологический анамнез. Также анализировались диагнозы, установленные в результате фетоскопии, патоморфологического исследования плаценты и аутопсии погибших плодов/новорожденных.

2.2. Клиническая характеристика пациенток

Возраст первородящих пациенток в группе исследования составил $26,4 \pm 5,8$ г. и $33,4 \pm 5,2$ г. для повторнородящих. У пациенток с бихориальной двойней возраст составил $28,4 \pm 5,8$ г. и $35,4 \pm 5,2$ г. соответственно. В анамнезе у пациенток вне зависимости от хориальности было от 0 до 5 родов до настоящего наблюдения. У 107 пациенток группы исследования и 571 с бихориальной двойней беременность наступила с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Завершение беременности вне зависимости от хориальности происходило на сроках от 18-ой до 41-ой недели гестации.

Пациентки исследуемой группы в процессе анализа также разделялись на подгруппы в зависимости от наличия специфических осложнений и способа их лечения: серийное амниодренирование (СА), фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов, коагуляция сосудов пуповины плода-акардиакуса под фетоскопическим или УЗ - контролем. В подгруппу 1 входили пациентки без СО, подгруппу 2 — пациентки, которым было проведено инвазивное вмешательство, в том числе фетоскопия, в подгруппу 3 — пациентки с СФФТ, ССЗРП, САП которым хирургические методы лечения не применялись.

2.2. Своевременное и запоздалое выявление специфических осложнений МХДА двойни

Несмотря на то, что в процессе исследования в мировой практике появились УЗ- маркеры предикторов развития СО, мы не использовали

этот критерий при анализе полученных данных, так как методов профилактики возникновения СО не существует, и они вряд ли появятся с учетом основного этиологического фактора в виде формирования плацентарных сосудистых анастомозов. Тем не менее, для адекватного и эффективного лечения СО необходима их своевременная диагностика для своевременного принятия решения о применении инвазивных методов лечения.

Для более четкого понимания влияния СО на течение и исход беременности в процессе анализа мы отделили пациенток со своевременно установленным диагнозом от таковых с запоздалым выявлением СО. За таковое считали для СФФТ постановку диагноза после 26-ти полных недель гестации или когда прогрессирование осложнения достигало 5 стадии по Quintero. Для СОАП запоздалой диагностикой являлось формирование характерного порока сердца и/или признаки тяжелой сердечной недостаточности по данным УЗИ (гидроперикард, анасарка, снижение параметров кровотока по данным доплерометрии). Поздней диагностикой ССЗРП считали дискордантность по предполагаемой массе плодов, определяемой по общепринятой формуле, 40% и более, или гибель одного из плодов (Рисунок 8).

$$X = (A - B) \times 100 : A$$

Рисунок 8 – Формула расчета дискордантности

X — дискордантность в%, А- вес большего плода, В — меньшего

Для САП запоздалой считали диагностику, начиная с 4-ой стадии синдрома, т.е. при наличии ультразвуковых критериев тяжелой сердечной недостаточности.

Отдельно учитывалось количество наблюдений запоздалой диагностики СО по годам.

2.3. Методы профилактики и терапии материнских осложнений

Для исключения влияния на статистические результаты анализа данных, касающихся осложнений многоплодной беременности со стороны матери, мы вне зависимости от типа хориальности отделили пациенток, которые планировали беременность в отделении ВРТ ЦПСиР или наблюдались в прикрепленной женской консультации на этапе планирования беременности или с ранних сроков гестации. Оставшиеся пациентки обращались или были направлены в ЦПСиР на различных сроках беременности и не всегда с точно установленным диагнозом.

Для профилактики и терапии таких материнских осложнений, как: угроза прерывания беременности, анемия беременных, задержка роста плодов, преэклампсия, обострение хронических сопутствующих заболеваний мы применяли комплексную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, действующими на текущий момент.

2.4. Методы лечения специфических осложнений

2.4.1. Методы лечения СФФТ

Для лечения СФФТ в ситуациях своевременной диагностики мы применяли подходы, зависящие от стадии заболевания по Квинтеро.

При выявлении 1-ой стадии СФФТ пациентке назначалась терапия, способствующая улучшению маточно-плацентарного кровотока, и проводилось динамическое УЗ наблюдение с интервалом 1 раз в 7 дней. При прогрессировании синдрома до 2 — IV стадий применялось оперативное лечение в виде ФЛКА, в условиях стандартной операционной для лапароскопических операций (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Фетоскопическая операционная

Технические и методические аспекты выполнения ФЛКА в процессе работы совершенствовались. Так, с 2005 по 2009 год нами использовалась методика неселективной коагуляции, когда все сосуды, пересекающие амниотическую перегородку, коагулировались. Сама фетоскопия осуществлялась по «бестроакарной» методике, когда фетоскоп, оснащался съемным тубусом с острым мандреном, который вводился напрямую через все ткани на пути в амнион реципиента. После введения тубуса мандрен извлекался и на его место фиксировался фетоскоп.

С 2010 г. мы перешли к троакарной технике, когда доступ в амниотическую полость производился троакаром соответствующего фетоскопу диаметра. При таком варианте техники фетоскоп смещается внутри троакара, а сам троакар не двигается в миометрии. С этого же времени неселективная методика была заменена на селективную коагуляцию, основанную на точной эндоскопической идентификации сосудистых анастомозов между плодами. Коагулировались исключительно анастомозирующие сосуды непосредственно в зоне анастомоза.

С 2015 г. снова усовершенствовалась методика операции, мы перешли к последовательной селективной коагуляции. Воздействие лазерным излучением производилось не просто в зоне анастомоза, но и в определенной последовательности: сначала крупные АВ анастомозы, затем остальные анастомозы большого диаметра и далее — оставшиеся мелкие анастомозы.

Примерно с этого же периода времени нами стала использоваться и т.н. методика Соломон, заключающаяся в линейной поверхностной коагуляции, соединяющей соседние коагулированные точки анастомозов от края до края плаценты.

С появлением в нашем арсенале новых изогнутых и прямых жестких фетоскопов мы заменили доступ в амниотическую полость с жесткого троакара на гибкий пластиковый интродюсер (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Фетоскопический операционный набор

А — интродюсер, Б — стилет для интродюсера, В — фетоскоп жесткий изогнутый

Обладая всеми преимуществами троакара, интродюсер за счет способности изгибаться дает возможность проводить через него изогнутый фетоскоп, который имеет существенно меньший диаметр, чем фетоскоп предыдущего поколения.

При невозможности выполнения ФЛКА в ситуациях с запоздалой диагностикой, когда срок гестации был 26 и более недель, применялось серийное амниодренирование. Манипуляция представляла собой тонкоигольную пункцию амниотической полости (амниоцентез) и эвакуацию излишнего количества околоплодных вод, в идеальном варианте до нормальных значений максимального водного кармана (МВК) соответственно сроку беременности. Процедура повторялась по мере необходимости при обязательном мониторинговании состояния плодов. Путем амниодренирования снижалось внутриматочное давление, что соответственно приводило к улучшению маточно-плацентарного кровообращения, уменьшению тонуса матки, облегчению двигательной активности плода-донора. Ориентирами для родоразрешения служили гемодинамические показатели плодов.

Септотомия как самостоятельный метод лечения СФФТ нами не применялась.

При выявлении СОАП проводилась оценка гемодинамической значимости плода с акардией-акранией для системы кровообращения нормального близнеца. Далее выбиралась или выжидательная тактика с динамическим наблюдением и контролем за ростом плода с акардией-акранией, или применялась коагуляция магистральных сосудов плода-акардиакуса: с 2005 по 2013 гг. под фетоскопическим контролем через дополнительный троакар вводились биполярные щипцы и выполнялась биполярная коагуляция пуповины плода-акардиакуса-акранией (Рисунок 11.)

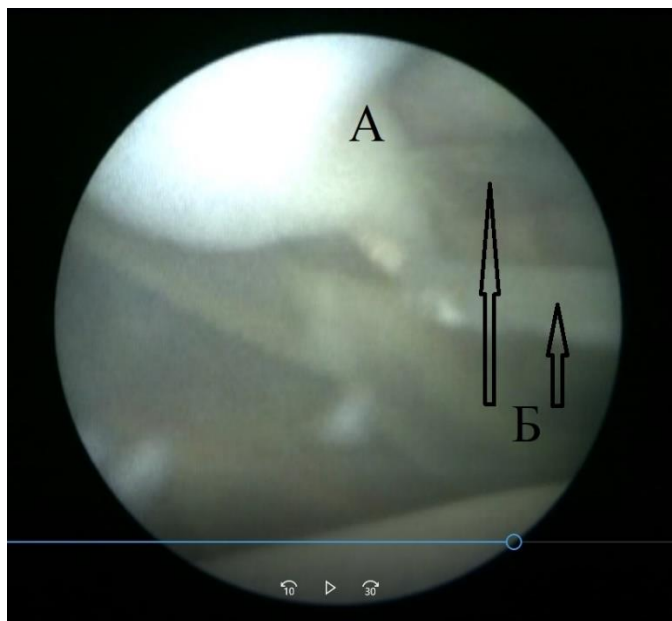


Рисунок 11 – Коагуляция сосудов пуповины

А — пуповина плода с акардией-акранией, Б — бранши биполярных щипцов

Начиная с 2013 г. для лечения СОАП применялась интерстициальная лазерная коагуляция дуги аорты или магистральных сосудов пуповины плода с акардией-акранией. Лазерное оптоволокно проводилась сквозь иглу с мандреном, используемую при кордоцентезе. Игла предварительно проводилась под УЗ-контролем при помощи насадки-трекера в область средостения или в место впадения пуповины в переднюю брюшную стенку. Затем производилось воздействие лазером импульсами не более 2 секунд в режиме абляции и при мощности излучения от 25 до 30 мВт. Воздействие прекращали, когда при ЦДК визуализировалось прекращение кровотока в сосудах плода с акардией-акранией (Рисунок 12).

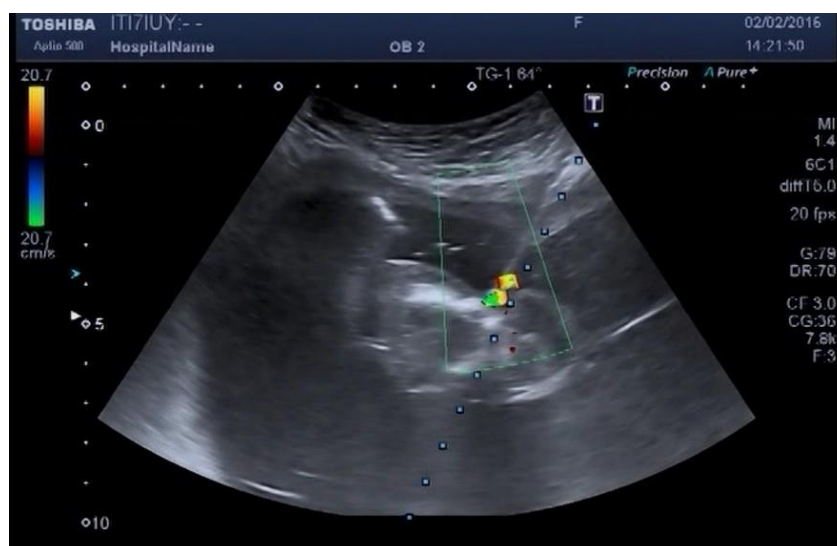


Рисунок 12 – Коагуляция магистральных сосудов плода-акардиакуса под УЗ-контролем

2.4.2. Методы лечения ССЗРП

При синдроме ССЗРП вне зависимости от доплерометрического типа данного осложнения, проводилась терапия, направленная на улучшение кровообращения в системе «мать-плацента-плод». С пациентками проводилась разъяснительная беседа с описанием вероятных исходов данного осложнения, и при наличии дискордантности более 40% или при 3-м доплерометрическом типе ССЗРП предлагался селективный фетотом.

При сочетании ССЗРП с СФФТ даже I стадии пациентке предлагалась ФЛКА. Причем с 2017 г. техника оперативного вмешательства при оболочечном прикреплении пуповины плода-донора была несколько изменена по сравнению с последовательной селективной коагуляцией: мы стали воздействовать только на сосуд, дающий анастомоз со стороны плода-реципиента, оставляя сосуд плода-«донора» (отстающего в росте) функционировать.

2.4.3. Методы лечения САП

При выявлении спонтанного САП мы придерживались выжидательной тактики, проводя мониторинг изменений скорости кровотока в средней мозговой артерии (СМА) плодов (Рисунок 13).

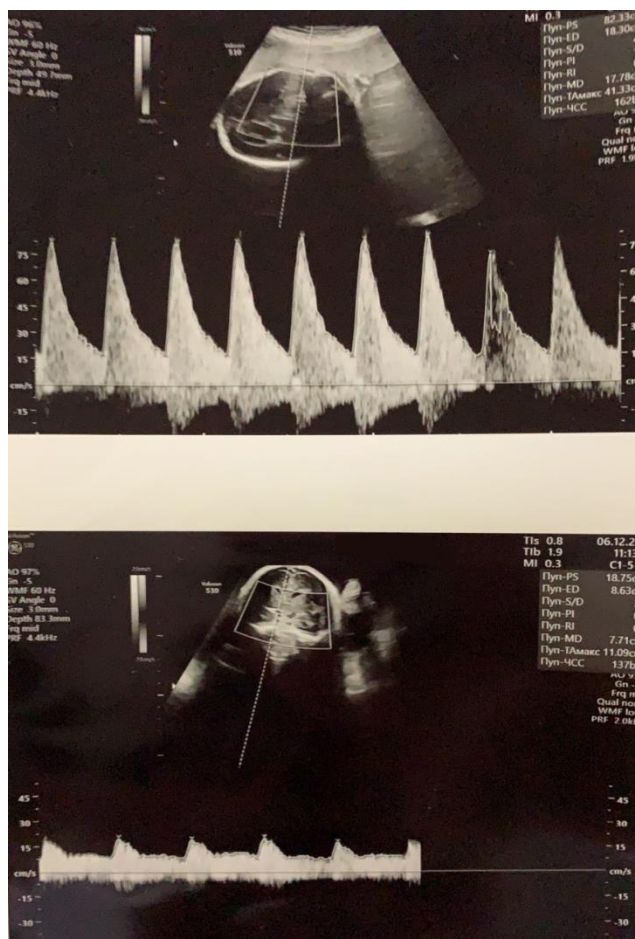


Рисунок 13 – Разность скорости кровотоков в СМА при спонтанной САП

При прогрессировании по стадиям синдрома пациенткам, начиная с 2019 г., при наличии информированного согласия выполнялась ФЛКА. Если наблюдался САП после предыдущей ФЛКА, произведенной по поводу СФФТ, то до 2019 г. проводилось динамическое наблюдение с целью своевременного родоразрешения. С 2019 г. с целью пролонгирования беременности в единичных наблюдениях применялось двойное внутриутробное переливание крови.

2.5. Оценка влияния ангиоархитектоники на возникновение специфических осложнений МХДА двойни

Под ангиоархитектоникой мы понимали собирательный термин, включающий в себя четыре параметра: характер анастомозов, их диаметр, а также тип прикрепления и расстояние между пуповинами.

Оценить ангиоархитектонику возможно как после завершения беременности, так и интраоперационно при фетоскопии.

После родоразрешения были исследованы плаценты, как прооперированных пациенток, так и не перенесших ФЛКА. Определялся количественный и качественный характер анастомозов. Для этого было использовано красящее вещество, с помощью которого можно было выделить имеющиеся анастомозы. Помимо количества анастомозов, можно было определить их диаметр и характер: АВ, АА, ВВ. Также учитывались коагулированные анастомозы. Помимо оценки анастомозов, измерялось расстояние между пуповинами. Для оценки ангиоархитектоники плаценты у прооперированных пациенток дополнительно были просмотрены как протоколы, так и видеозаписи всех 236 операций ФЛКА. Примеры фетоскопической оценки ангиоархитектоники приведены ниже (Рисунок 14).

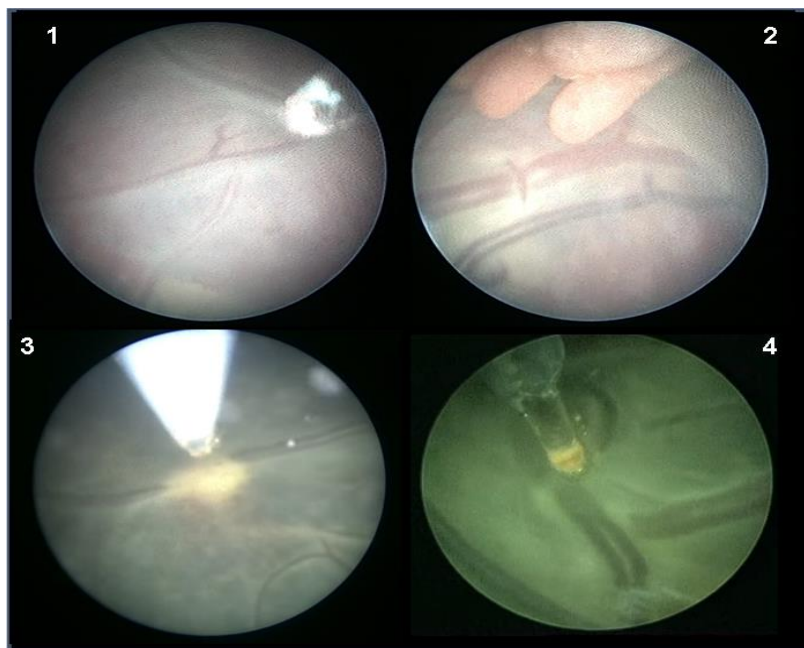


Рисунок 14 – Фетоскопическая оценка ангиоархитектоники

1. АВ анастомоз малого диаметра. 2. Крупные артерия и вена, пересекающие амниотическую перегородку. 3. АА анастомоз среднего диаметра. 4 Крупный АВ анастомоз.

Также в процессе исследования нами была построена приближенная математическая модель перераспределения объемов крови по анастомозам разного диаметра. В качестве критерия была предложена абсолютная величина площади поперечного среза сосудов. Были подсчитаны диаметры АВ сосудов, определяемые как диаметры приносящей артерии в ее самой узкой части. Затем была подсчитана площадь поверхности, по которой осуществляется сброс крови по формуле для площади круга, и подсчитана разница между общей площадью сосудов осуществляющий сброс от донора к реципиенту и от реципиента к донору. Эта разность показывала дисбаланс объемов в их системе циркуляции (Рисунок 15).

Cross sectional area (**CSA**) = площадь сечения сосуда в самой узкой его части



$$S = \pi r^2$$

$$\text{AV imbalance} = \Sigma \text{CSA}(\text{donor}) - \Sigma \text{CSA}(\text{recipient})$$

Рисунок 15 – Модель дисбаланса кровотока в зависимости от диаметра анастомоза

Ангиоархитектонику плаценты при развитии ССЗРП помимо момента завершения беременности мы оценивали при помощи УЗИ, определяя тип прикрепления пуповины: центральный, краевой или оболочечный. Также имелась возможность оценить количество и характер анастомозов интраоперационно, в тех наблюдениях, когда ССЗРП сопровождал требующий оперативного лечения СФФТ.

Аналогичным образом оценивалась ангиоархитектоника плаценты при САП, как спонтанном, так и постфетоскопическом.

2.6. Эволюция оборудования и методики фетоскопии как метода лечения специфических осложнений

За период исследования помимо изменений, касающихся оборудования, методики и техники фетоскопических операций и других инвазивных процедур мы совершенствовали и периоперационное обеспечение. Под этим термином мы понимаем такие немаловажные компоненты лечебного процесса, как предоперационная подготовка, анестезиологическое пособие, ведение раннего послеоперационного периода.

Первые ФЛКА и ФСФ проводились под эндотрахеальным наркозом, но достаточно быстро методом анестезиологического пособия стала регионарная анестезия: сначала эпидуральная, а с приобретением

навыка хирургом — спинальная. Также мы всегда считали необходимым дополнять анестезию местной инфильтрацией 0,5% раствором лидокаина с целью не столько обеспечить дополнительное обезболивание, сколько добиться местного сосудосуживающего эффекта чтобы снизить вероятность даже минимального поступления крови в амниотическую жидкость, приводящую к ухудшению визуализации.

Также в предоперационном периоде проводилось как минимум два УЗИ: первое для стадирования процесса и оценки состояния шейки матки, и второе — непосредственно перед подачей пациентки в операционную с целью подтверждения сердцебиения обоих плодов и выбора точки доступа для введения фетоскопа.

В отношении длины сомкнутой части шейки матки эволюция подхода составила от игнорирования этого параметра до 2009 г., затем укорочение шейки менее 20 мм принималось как противопоказание к операции, а с 2016 г. мы применяем наложение циркулярного шва на шейку матки и в случае успешности этой процедуры фетоскопия выполняется через 48–72 часа после скрепления.

Относительно возбудимости и гипертонуса миометрия методика подготовки поменялась от назначения токолитической терапии исключительно пациенткам с угрозой прерывания беременности до профилактического назначения токолитиков всем пациенткам за сутки до предполагаемой фетоскопии.

Для раннего послеоперационного периода неизменным осталось наблюдение пациентки в условиях операционной в течение 15-20 минут после окончания операции с контрольным УЗИ на предмет отслойки плаценты и сердцебиения плодов перед переводом в палату наблюдения, находящуюся в акушерском отделении интенсивной терапии в структуре родильного блока.

Поскольку все инвазивные процедуры на беременной матке со 2 триместра потенциально могут осложниться отслойкой плаценты, то

после фетоскопии все пациентки наблюдались в палате интенсивной терапии родильного отделения. Первоначально период пребывания составлял сутки, а с 2015 г. ограничивается 6-8 часами. Перед переводом в отделения стационара в обязательном порядке производится контрольное УЗИ.

Учитывая фетоскопию как фактор, провоцирующий тонус миометрия, всем пациенткам мы проводили в течение первых суток послеоперационного периода токолитическую терапию. Введение токолитиков начиналось в конце операции на этапе амниодренирования, чтобы уменьшить вероятность развития гипертонуса на фоне сокращения миометрия вслед за уменьшающимся внутриматочным объемом. Выбор токолитика осуществлялся в соответствии со сроком и согласно КР МЗ РФ.

Введение курса антибиотиков для профилактики хориоамнионита начинали также интраоперационно и продолжали в течение 5 суток.

Также всем пациенткам назначался курс низкомолекулярного гепарина (НМГ) в профилактической дозировке, или доза препарата увеличивалась если пациентка по какой-либо причине ранее получала НМГ.

При наличии резус-отрицательной крови пациентки без антител и резус-положительной крови партнера в течение 72 часов вводился анти-резус глобулин.

На 2-е сутки послеоперационного периода в обязательном порядке исследовали параметры гемостазиограммы для уточнения дозировки НМГ.

Выписка под амбулаторное наблюдение производилась на 5-7 сутки после операции, далее динамический УЗИ-контроль проводился не реже раза в две недели.

2.7. Характеристика использованных статистических методов.

Для выполнения расчетов использовался пакет прикладных программ SPSS™ 23 (IBM Inc. USA). По ангиоархитектонике полученные данные были проанализированы с помощью программы GraphPad

Данные описательной статистики представлены в виде средних $\pm$ стандартное отклонение независимо от типа распределения данных.

Для сравнения категориальных данных использовался критерий χ^2 , также подсчитывались отношения шансов наступления интересующих исходов. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Течение и исход беременности у пациенток с МХДА двойней

На первом этапе исследования оценивались данные по течению и исходу беременности у всей группы из 841-й пациентки с МХДА двойней. Для сравнения в эту фазу работы мы использовали данные о течении и исходах беременности у 2486 пациенток с ДХД, беременность которых завершилась в нашей клинике.

Данные о количестве наблюдений, распределенные по пятилетиям, представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Количество двоен за период исследования

Показатели	2005-2009	2010-2014	2015-2020	Итого
Всего двоен	998	1112	1217	3327
<i>% от количества родов</i>	<i>2,68</i>	<i>3,01</i>	<i>2,61</i>	<i>2,76</i>
- ДХДА	766	820	900	2486
- МХДА	232	292	317	841

Важно отметить, что в процентном отношении количество двоен по годам колебалось незначительно, как и соотношение МХ и ДХ беременностей. При подсчете показателей перинатальной смертности в целом и отдельно с учетом типа хориальности выявлена устойчивая тенденция к снижению этого показателя (Таблица 3).

Таблица 3 – Перинатальная смертность ДХДА и МХДА двойни

Показатели	2005- 2009	2010- 2014	2015- 2020	Средняя перинатальная смертность за весь период
Всего умерших детей	134	131	112	61,9‰
- МХДА	108	107	88	303
‰ от МХДА родов	238‰	182‰	140‰	230‰
- ДХДА	26	24	24	74
‰ от ДХДА родов	16‰	14‰	13‰	15‰

Доля пациенток с бесплодием в анамнезе была достаточно существенной — при МХДА 19,4% и 34,1% при ДХДА двойнях, причем 107 (12,7%) пациенток группы исследования и 571 (22,9%) с дихориальной двойней достигли беременности при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Течение беременности как в первом, так и в последующих триместрах, осложнялось как неспецифическими (токсикоз, угроза прерывания беременности, ИЦН, преэклампсия, анемия беременных, преждевременное излитие вод, преждевременная отслойка плаценты), так и специфическими (трансфузионные синдромы) осложнениями.

Структура неспецифических осложнений представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Неспецифические осложнения беременных МХБА двойней.

Осложнение	МХДА (n=841)	%	ДХДА (n=2486)	%
Угроза прерывания	328	39,0	621	24,9
Токсикоз	344	40,1	696	27,9
Анемия беременных тяжелая	369	43,8	472	18,9
ИЦН	143	17,0	398	16,0
Угроза преждевременных родов	353	41,9	994	39,9
Преэклампсия	273	32,4	751	30,2
Отслойка плаценты	9	1,1	29	1,2

При анализе структуры неспецифических осложнений было выявлено, что наиболее распространенным осложнением в первом триместре, как при монохориальном так и при дихориальном типах плацентации, являлась угроза прерывания беременности — 949, токсикоз первой половины беременности — 1040, а также анемия — 841 наблюдение.

ИЦН наблюдалась у 143 пациенток с МХДА и 398 с ДХДА двойнями, по поводу чего проводилась коррекция при помощи установки акушерского pessaria (97 и 326) или наложением циркулярного шва (31 и 52) мерсиленовой лентой влагалищным доступом по McDonald [239]. Одной пациентке в связи с трахелэктомией в анамнезе был применен лапароскопический серкляж до запланированной беременности (крио-перенос 1 эмбриона с развитием МХДА двойни).

Второй триместр беременности чаще всего осложнялся анемией, которая наблюдалась (включая легкую форму) у 84,4% пациенток с МХДА и 41% ДХДА двойней, угрозой преждевременных родов у 42%

МХДА и 40% ДХДА, преэклампсией у 32,4% МХДА и 30,2% ДХДА соответственно.

Также начиная со второго триместра распространенным явлением была дискордантность предполагаемой массы плодов, причем значимо чаще эта проблема наблюдалась при монохориальном типе плацентации, даже если исключить тех пациенток, у которых возник синдром ССЗРП.

Данные, показывающие влияние типа плацентации на динамику внутриутробного роста плодов приведены в Таблице 5.

Таблица 5 – Медианы предполагаемой массы плодов при разных типах плацентации.

Срок беременности (нед)	Предполагаемая масса плодов монохориальной двойни (г)	Предполагаемая масса плодов дихориальной двойни (г)
23	568 (526-598)	592 (544-600)
24	674 (583-735)	676 (610-722)
25	742 (682-798)	785 (735-825)
26	874 (798-928)	884 (792-950)
27	990 (885-1015)	1018 (900-1096)
28	1164 (1042-1192)	1196 (1102-1290)
29	1335 (1230-1440)	1364 (1244-1466)
30	1358 (1304-1502)	1494 (1389-1645)
31	1516 (1370-1648)	1670 (1550-1798)
32	1782 (1647-1907)	1908 (1786-2050)
33	1898 (1630-2136)	2050 (1900-2170)
34	2130 (1901 — 2229)	2294 (2192-2426)
35	2206 (2254-2608)	2460 (2370-2740)
36	2490 (2240-2642)	2643 (2462-2834)
37	2733(2470-2945)	2950(2762-3130)

Следует особо отметить, что средние значения предполагаемой массы плодов, начиная с середины второго триместра беременности при монохориальном типе плацентации, демонстрировали всегда меньшую величину, чем при дихориальном. Причем и дискордантный (более 10% дискордантности) рост плодов наблюдался значимо чаще (74 и 59%% соответственно) у пациенток с МХДА двойней (безотносительно возникновения ССЗРП), и процентная разница между плодами в среднем была выше (до 45% дискордантности при ССЗРП) при монохориальном типе плацентации.

Аntenатальная гибель хотя бы одного плода наблюдалась при МХДА двойне у 237, при ДХДА — у 74 пациенток. Следует особо отметить, что у 3 из 237 это было проявлением 5 стадии СФФТ. Все 74 наблюдения антенатальной гибели при ДХДА двойне наблюдались в период с 22 по 26 неделю гестации при наличии выраженной фетоплацентарной недостаточности, причем выживший плод также рождался маловесным к сроку гестации.

Данные о специфических осложнениях МХБА двойни приведены в Таблице 6.

Таблица 6 – Специфические осложнения монохориальной двойни.

Тип осложнения	Число наблюдений	% (из 841 МХДА)
СФФТ	306	36,4%
СОАП	36	4,3%
ССЗРП	116 (77 из них в сочетании с СФФТ)	13,8%
САП	9 (+13 после ФЛКА)	1,1% (2,6%)
Всего	467	55 (57)

Таким образом, из специфических осложнений МХБА двойни наблюдались все возможные варианты: СФФТ (306), СОАП (36), ССЗРП (116), САП (21, в том числе 13 постфетоскопических). Сочетание СФФТ и ССЗРП наблюдалось у 77 пациенток.

3.1.1 Течение и исход беременности при наличии СФФТ

Из 841 беременной МХДА двойней СФФТ на различных стадиях было выявлено у 306 (36,9%) пациенток, включенных в исследование только СФФТ было выявлено у 229-и (74,8%) пациенток, сочетание СФФТ и ССЗРП было выявлено — у 77(25,2%).

Течение беременности у пациенток с СФФТ, как до инвазивных вмешательств, так и без них, сопровождалось различными осложнениями. На дооперационном этапе у подавляющего числа пациенток наблюдалась анемия, в основном легкой степени. Анемия средней степени была выявлена до операции у 131, тяжелой — у 37 пациенток. Всем им была назначена соответствующая терапия, поэтому число пациенток с анемией в период от момента ФЛКА до окончания беременности значительно снизилось, при этом наблюдалась только легкая степень анемии.

Вторым по частоте встречаемости осложнением являлся токсикоз — у 126 пациенток, третьим — угроза прерывания беременности — у 119 пациенток. Из этих 119 пациенток с угрозой выкидыша 47 провели в стационаре от 3 до 5 суток, получая токолитическую терапию от момента госпитализации до выполнения ФЛКА. Наложение циркулярного шва мерсиленовой лентой понадобилось 14 пациенткам с ИЦН, так как на момент госпитализации длина сомкнутой части шейки матки по данным УЗИ составляла у них от 1,5 до 2 см. ФЛКА этим пациенткам выполнялась не ранее вторых суток после серкляжа на фоне токолитической терапии. Лишь у одной из этих пациенток произошло излитие околоплодных вод через сутки после фетоскопии, что привело к

развитию родовой деятельности, снятию шва с шейки матки и позднему выкидышу.

Все 306 пациенток с наличием СФФТ по признаку необходимости инвазивного вмешательства разделились на две категории: 24-м пациенткам операции не выполнялись, остальным 282 была произведена или ФЛКА (236) или серийное амниодренирование (46).

Из 24 пациенток, которым не потребовалось инвазивное вмешательство у троих на момент обращения в нашу клинику была выявлена 5 стадия СФФТ по Квинтеро (гибель одного из плодов), остальные пациентки с выявленной I стадией, которая нами не расценивалась как показание к проведению ФЛКА, в процессе динамического наблюдения не демонстрировали прогрессирования СФФТ вплоть до родоразрешения, средний срок которого у этих пациенток составил 35 нед 5 дней (34-36 недель), так как согласно выработанному нами в процессе исследования алгоритму ведения беременности МХДА двойней, осложненной СФФТ с отсутствием прогрессирования, это было целевое значение для завершения беременности (Рисунок 16).

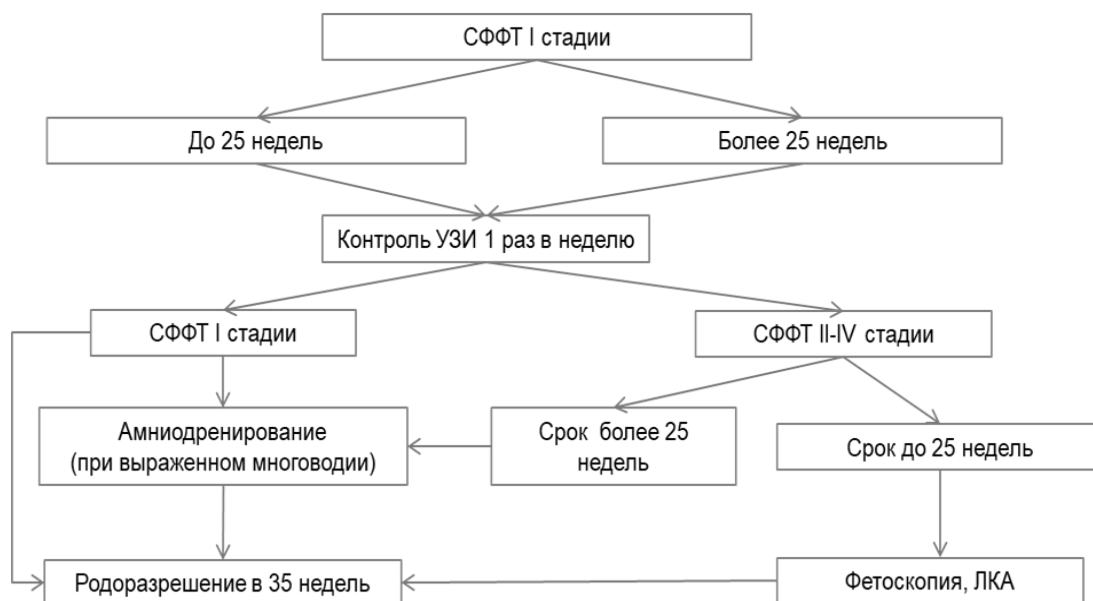


Рисунок 16 – Схема алгоритма ведения МХДА двойни при выявлении СФФТ I стадии

Стоит отдельно отметить, что все 46 пациенток, которым было выполнено серийное амниодренирование, обратились в нашу клинику на сроке беременности 26 недель и выше, когда проведение ФЛКА технически крайне затруднено из-за больших размеров плодов и, самое главное, большого диаметра сосудов плаценты, что приводит к практической невозможности адекватно прекратить кровоток в крупных АВ анастомозах. У этих пациенток средний срок родов составил 29 недель 3 дня, живым родился 61 ребенок (66%).

Стадии СФФТ по Квинтеро в соответствии со сроком выявления осложнения приведены в Таблице 7.

Таблица 7 – Стадии СФФТ и срок гестации на момент выявления

Срок гестации	Стадии СФФТ по Квинтеро					Всего
	I	II	III	IV	V	
14-15	5	2	1	-	-	8
16-17	7	19	12	3	-	41
18-19	8	26	19	2	-	55
20-21	7	28	31	4	1	71
22-23	9	21	20	5	-	55
24-25	7	9	9	2	1	28
26-27	6	20	5	-	1	32
28 и более	4	11	1	-	-	16
Итого	53(21*)	136	98	16	3	306

Примечание: *пациентки, у которых СФФТ не прогрессировал выше I стадии

Необходимо особо подчеркнуть, что все из 53 пациенток, у которых при первом обращении в нашу клинику была выявлена I стадия СФФТ только 24 или исходно наблюдались в женской консультации при нашей клинике, или были направлены к нам для выполнения первого УЗ-

скрининга. Направленных на консультацию из сторонних медицинских учреждений с подозрением на СФФТ первой стадии не отмечено.

Группа из 21 пациентки с первой стадией СФФТ, не потребовавшей инвазивного вмешательства, подлежала наблюдению 1 раз в неделю с УЗ-контролем прогрессирования СФФТ по стадиям. Ультразвуковой исследование включало только измерение МВК и оценку эхо-тени мочевого пузыря донора. Оценка диаметра мочевого пузыря плода с выраженным маловодием проводилось дважды с интервалом 30 минут, если при первом измерении он не превышал 4 мм. При этом у всех из этих пациенток минимальное увеличение диаметра составляло не менее 2 мм. Плановое УЗИ с фетометрией и оценкой доплерометрических показателей проводилось в установленные клиническими рекомендациями сроки всем пациенткам.

После 26-ой недели контроль осуществлялся 1 раз в 2 недели, родоразрешение данным пациенткам рекомендовалось при достижении срока гестации 35-36 недель для предотвращения острого синдрома анемии-полицитемии, хотя не все пациентки соглашались с такой тактикой. Роды у всех пациенток этой категории произошли в срок гестации от 35 до 40 недель (средний 36 н 4 д). Через естественные родовые пути роды прошли у 9 пациенток, кесарево сечение в плановом порядке выполнено у 8, причем у 5 по показаниям, не связанным с многоплодием (рубец на матке после предыдущего КС, миопия высокой степени). Оставшиеся 4 пациентки родоразрешены в экстренном порядке путем операции кесарева сечения: 3 в связи с первичной слабостью родовой деятельности, возникшей после преждевременного излития околоплодных вод, 1 — по поводу тяжелой преэклампсии. Перинатальных потерь ни у одной из этих 21 пациентки не наблюдалось. Новорожденных, потребовавших наблюдения в условиях отделения реанимации и минимальной респираторной поддержки в течение максимум двух суток с последующим переводом в детское отделение,

было всего четверо — обе двойни родоразрешены в сроке 35 недель путем экстренной операции кесарева сечения по поводу первичной слабости родовой деятельности.

Троим пациенткам с 5 стадией проводилось доплерометрическое исследование скорости кровотока в СМА, у всех этот показатель был в пределах нормативных значений и далее эти пациентки велись как одноплодная беременность. Все три беременности окончились самопроизвольными родами в доношенном сроке, новорожденные в дальнейшем не проявили никаких признаков патологии со стороны ЦНС.

Серийное амниодренирование было выполнено всего 46 пациенткам. Показаниями к данной манипуляции для 15 пациенток, у которых СФФТ 1 был выявлен в большом сроке беременности (24 и более) служило нарастание многоводия без прогрессирования до II стадии. Увеличение количества вод у этих пациенток приводило к повышению тонуса матки или возникновению «синдрома нижней полой вены», проведение серийной амниоредукции позволило пролонгировать беременность от 4,5 до 6 недель, после чего предлагалось родоразрешение. Также 31 серийная амниоредукция была произведена тем пациенткам, которым по причине обращения на сроках гестации 26 и более недель было технически невозможно провести ФЛКА.

Данные о стадии СФФТ и сроке гестации на момент первого амниоцентеза представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Стадия СФФТ и срок гестации при первом амниодренировании

Срок гестации	Стадия СФФТ			Всего
	I	II	III	
24-25	7	-	-	7
26-27	8	20	4	32
>28	-	7	-	7

Так как основной целью амниодренирования являлось желание пролонгировать беременность и в результате получить более зрелых новорожденных амниодренирование применялось и у 4 пациенток с третьей стадией СФФТ, так как это дало возможность избежать ранних преждевременных родов и пролонгировать беременность до срока 28–29 недель.

Количество выполненных процедур колебалось от 2 до 5, объем эвакуированной амниотической жидкости варьировал от 1000 до 3500 мл. Длительность манипуляции составила от 30 до 60 минут. Интервал между процедурами составлял от 2 до 5 суток. Причинами завершения беременности служили: сокращение интервала между процедурами вследствие увеличения скорости нарастания многоводия у 18-и, прогрессирование по стадиям — у 9, преждевременное излитие околоплодных вод — у 2, признаки начавшейся гипоксии (примесь мекония в водах) при очередной процедуре — у 6, внутриутробная гибель плода/плодов — у 15 пациенток.

Ни одна из беременностей не завершилась в сроке гестации более 32 недель, пролонгировать беременность удалось от 6 до 27 дней.

Роды путем операции КС проведены у 35 (76%). Общая эффективность (рождение хотя-бы одного живого) составила 67%.

Все без исключения дети, родившиеся живыми в этой группе (61 ребенок), потребовали респираторной поддержки и лечения в условиях детской реанимации в связи с недоношенностью.

Основным методом лечения прогрессирующего СФФТ начиная со II стадии в нашем исследовании являлась ФЛКА. Всего было произведено 236 вмешательств. Из всей группы пациенток, подвергшихся ФЛКА, только 32 были выявлены на первой стадии СФФТ, так как или наблюдались с ранних сроков гестации или проходили первый УЗ-скрининг в нашем учреждении. Все они после выявления СФФТ первой стадии далее наблюдались в соответствии с разработанным нами в процессе исследования алгоритмом с интервалом УЗИ 1 раз в неделю и были прооперированы по достижении второй стадии по Квинтеро. В процессе исследования существенные изменения претерпевала как техника, так и методика выполнения вмешательства. За весь период мы выделили два таких рубежа. Первый — переход от прямого введения фетоскопа к доступу в амниотическую полость через канюлю (троакар или интродюсер), совпавший с отказом от неселективной коагуляции анастомозов в пользу селективной. Второй — переход от просто селективной к последовательной селективной коагуляции. Анализ полученных результатов проводился нами с учетом этих изменений, а также по дополнительным критериям: срок гестации и стадия СФФТ на момент ФЛКА; расположение плаценты; сочетание СФФТ с синдромом ССЗРП. Исходы ФЛКА в целом представлены в сводной Таблице 9.

Таблица 9 – Исходы МХБА двойни, осложненной СФФТ, после выполнения ФЛКА

	Неблагоприятный исход	1 ребенок	2 ребенка	Благоприятный исход всего
2005	2	1	1	2(50%)
2006	1	-	1	1(50%)
2007	1	1	1	2(66%)
2008	2	1	3	4(66%)
2009	2	1	4	5(71%)
2010	2	1	7	8(80%)
2011	3	3	9	12(80%)
2012	5	8	7	15(75%)
2013	4	6	2	8(66%)
2014	8	5	14	19(70%)
2015	6	6	10	16(73%)
2016	5	12	6	18(78%)
2017	3	9	12	21(87,5%)
2018	7	1	17	18(72%)
2019	2	3	14	17(89,5%)
2020	4	4	9	13(76,5%)
Всего	57	62	117	179(75,8%)

Как видно из данных, представленных в таблице, общая эффективность ФЛКА составила 75,8%, достигнув пика в 2019 г. и не опускаясь ниже 2/3 благоприятных исходов начиная с 2007 г.

Анализируя скорость набора опыта хирургом и операционной бригадой, мы оценили исходы первых 30 и 50 операций. Данные представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Набор хирургического опыта выполнения ФЛКА

Первые операции	неблагоприятный исход	роды одноплодные	роды двойней	хотя бы 1 выжил
из 30	10	5	15	20(66,6%)
из 50	13	10	26	36(73,5%)
51-236	44	52	90	186(76,3%)

Таким образом минимальный набор опыта наблюдался после 30 выполненных манипуляций, а после 50 доля положительных исходов практически достигла среднестатистического по всей группе.

Анализируя исходы ФЛКА в зависимости от этапов смены метода доступа и техники выполнения операции, мы также выявили тенденцию к планомерному росту числа положительных исходов (Рисунок 17)

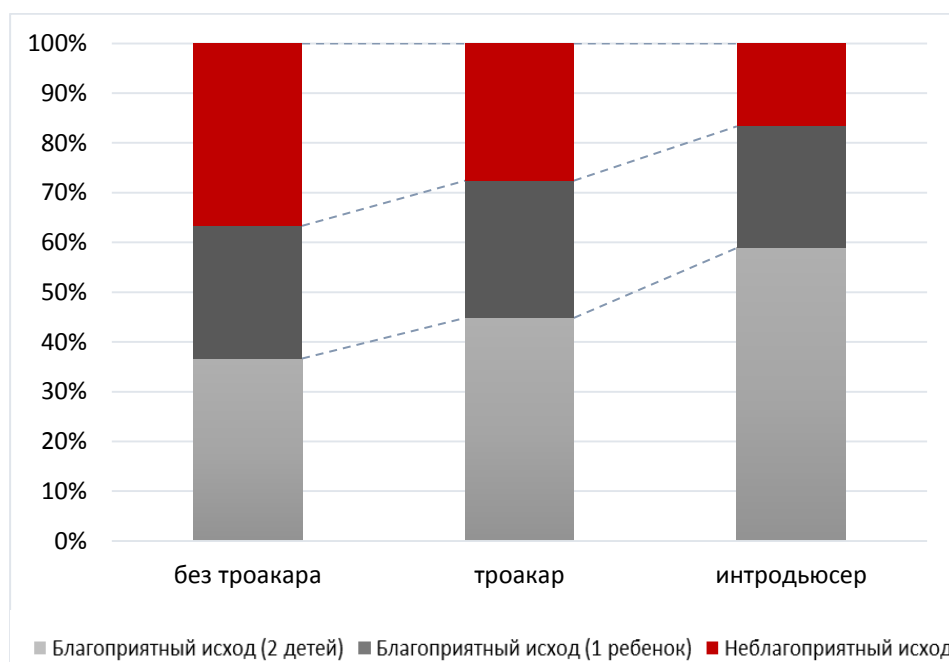


Рисунок 17 – Исходы беременности после ФЛКА и доступ в матку

На рубеже 2009/2010 г. в практику был внедрен троакарный доступ в амниотическую полость, что в сочетании с применением методики селективной коагуляции анастомозов сразу позволило существенно повысить долю положительных исходов до 80% (Рисунок 18).

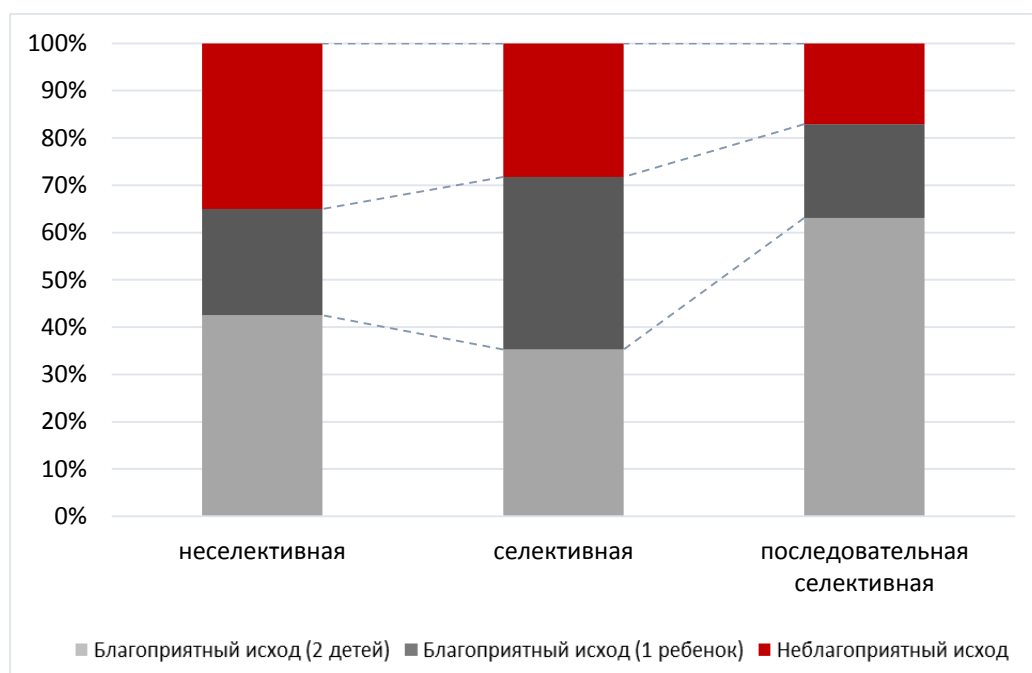


Рисунок 18 – Исходы беременности после ФЛКА и методика операции

Внедрение в 2015–2016 гг. последовательной селективной коагуляции анастомозов и методики Соломона не дало такой существенной прибавки, однако в сочетании с техникой доступа с использованием пластикового интродюсера и новой модели фетоскопа в 2019 г. позволило достичь максимальной эффективности — 89,5%. Некоторое снижение в 2020 г. вероятнее всего объясняется изношенностью источника лазерного излучения, приведшего к случаям его нестабильной работы и потребовавшем замены оборудования.

При детальном анализе результатов применения ФЛКА мы прежде всего оценили срок беременности и стадию СФФТ на момент вмешательства.

Распределение пациенток, перенесших ФЛКА по стадиям СФФТ и срокам гестации представлено в Таблице 11.

Таблица 11 – Стадия СФФТ и срок гестации на момент ФЛКА.

срок	II	III	IV	Итого
13-15	2	1	-	3
16	9	6	1	16
17	11	6	2	19
18	22	7	1	30
19	11	15	1	27
20	21	14	1	36
21	13	17	3	33
22	14	12	1	27
23	13	8	4	25
24	7	6	-	13
25	2	3	2	7
26	-	-	-	-
Всего	124	95	16	236

В общей группе пациенток, перенесших ФЛКА статистически значимого преобладания второй стадии отмечено не было ($p < 0,15$).

Интересно отметить 19 экстремально ранних фетоскопических вмешательств, произведенных от 13 до 16 недель гестации. При анализе исходов операций у этих пациенток, несмотря на использование минископа 1,2 мм отмечалась значимо более высокая (27%) вероятность излития или подтекания околоплодных вод в первую неделю после вмешательства, чем у пациенток, оперированных начиная с 17–18 недель беременности (12,7%).

Также у пациенток, оперированных до 17 недель, значимо выше было число внутриутробной гибели обоих плодов по сравнению с остальными пациентками группы ФЛКА — 37% и 23% соответственно.

В целом было отмечено, что частота благоприятного исхода имеет явную тенденцию к росту с увеличением срока гестации на момент ФЛКА (Рисунок 19).

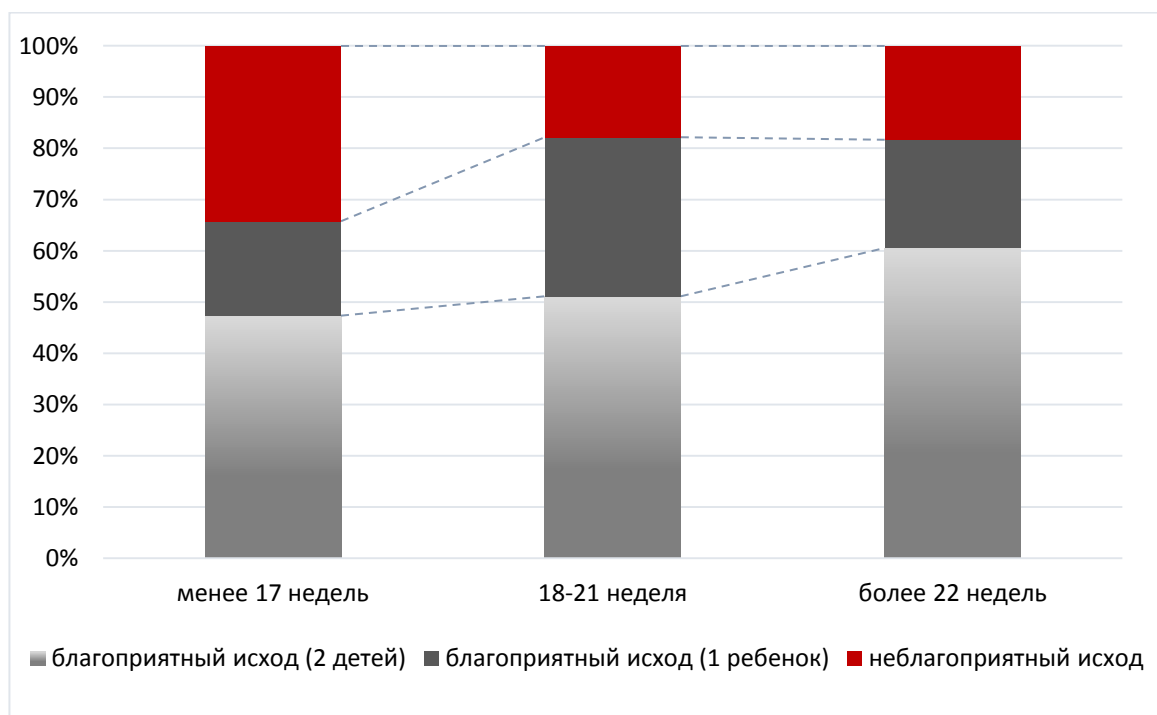


Рисунок 19 – Исход ФЛКА и срок гестации на момент операции.

Оценив результаты в целом, мы предприняли более углубленный анализ факторов, влияющих на исход беременности после ФЛКА. Прежде всего мы предположили, что такими факторами могут служить, помимо срока беременности, стадия СФФТ на момент операции и расположение плаценты. Данные об исходах с учетом этих параметров представлены на Рисунке 20.

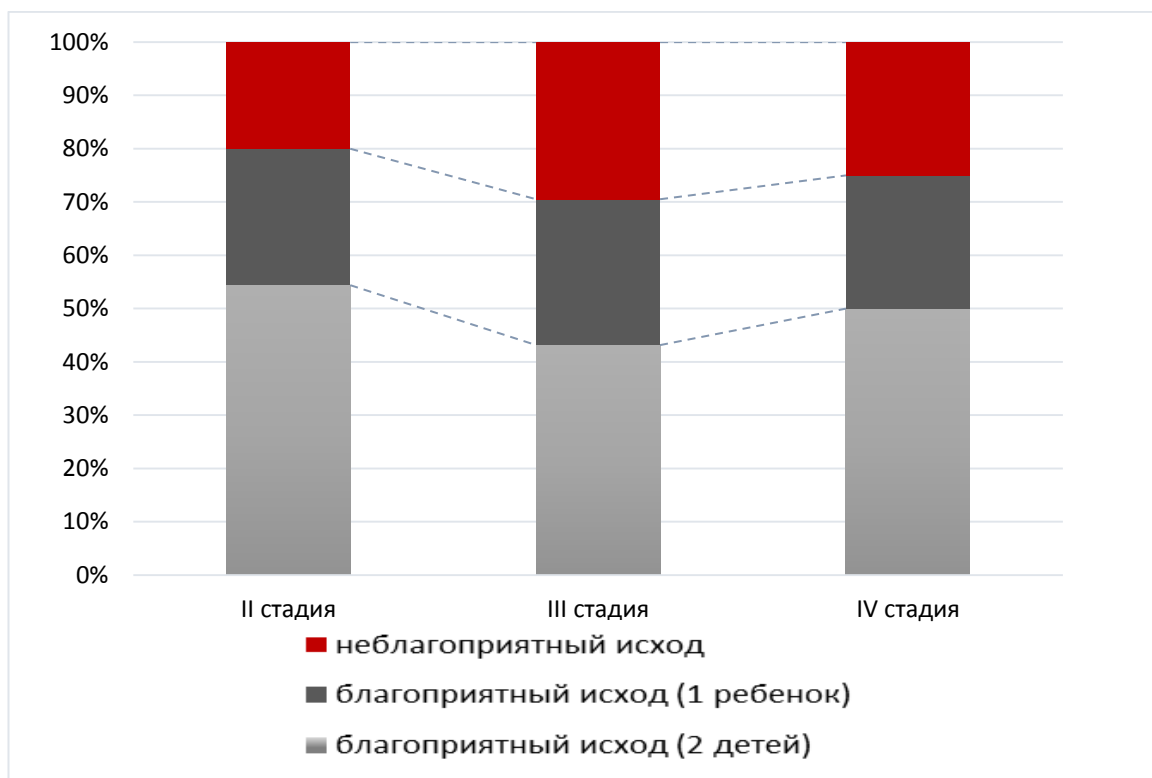


Рисунок 20 – Стадии СФФТ на момент операции и исходы после ФЛКА

Для каждой стадии анализ также проводился отдельно по трем интервалам сроков гестации, однако значимых отличий выявлено не было.

Небольшое число наблюдений (16), когда ФЛКА производилась при IV стадии СФФТ не позволило получить достоверных статистических результатов в этой подгруппе, однако крайне важно подчеркнуть что $\frac{3}{4}$ этих беременностей закончились благоприятным исходом.

После добавления такого параметра, как расположение плаценты было выявлено неблагоприятное влияние ее локализации на передней стенке матки (Рисунок 21).

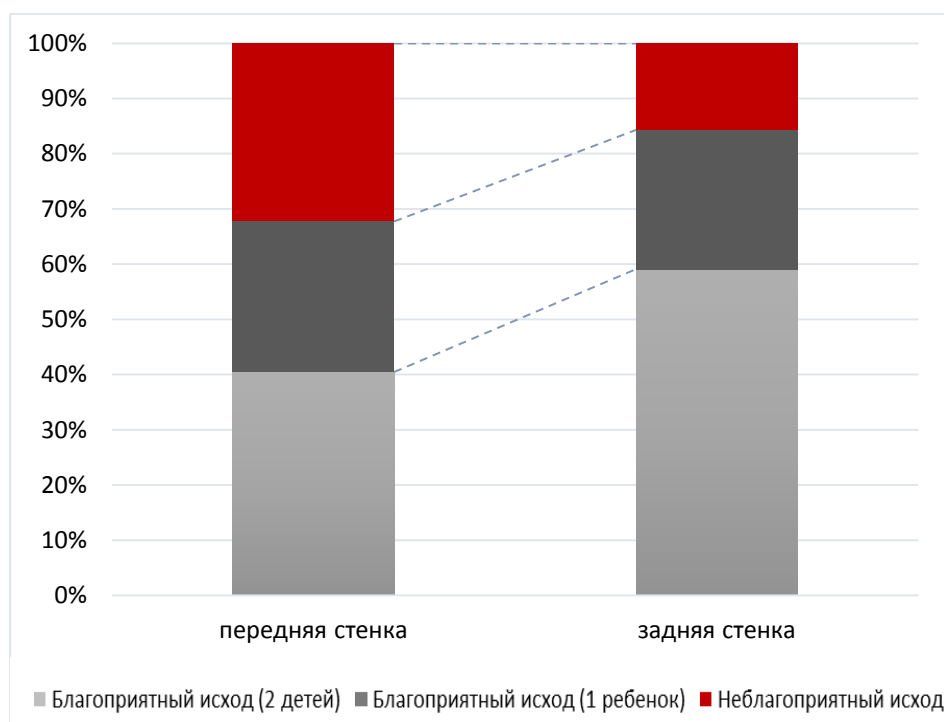


Рисунок 21 – Исходы беременности после ФЛКА и расположение плаценты

Неблагоприятное влияние на исход беременности после ФЛКА расположения плаценты на передней стенке матки проявлялось более значительно для сроков гестации менее 19 недель, но не зависело значительно от стадии СФФТ. (Таблицы 12, 13).

Таблица 12 – Стадия СФФТ по Quintero, локализация плаценты и исход беременности после ФЛКА

Стадия СФФТ	2 живых		1 живой		Благоприятный исход всего		Неблагоприятный исход	
	з	п	з	п	з	п	з	п
Планта:								
2	31	27	17	14	48	41	4	19
3	22	19	12	15	44	34	10	20
4	6	2	1	3	7	5	1	3
Итого	69	48	30	32	99	80	15	42

Таблица 13 – Срок гестации на момент ФЛКА, локализация плаценты и исход беременности после ФЛКА

Срок гестации	2 живых		1 живой		Благоприятный исход всего		Неблагоприятный исход	
	з	п	з	п	з	п	з	п
Планта:	з	п	з	п	з	п	з	п
13-14	-	-	1	-	1	-	-	-
15-16	7	1	3	1	10	2	2	4
17-18	14	8	6	6	20	14	5	11
19-20	17	14	8	10	25	24	3	14
21-22	13	17	9	9	22	26	4	6
23-24	13	7	3	6	16	13	1	7
25-26	5	1	-	-	5	1	-	1
Итого	69	48	30	32	99	80	15	42

Как можно видеть из данных, приведенных в таблице, на ранних сроках беременности локализация плаценты по передней стенке матки имела явное отрицательное влияние на исход беременности, при том, что считающиеся более тяжелыми III и IV стадии не показали значимого влияния на исход. Начиная со срока гестации 19 недель, расположение плаценты никак не сказывалось на конечном результате.

Значимого влияния стадии СФФТ на момент выполнения ФЛКА в целом выявлено не было. Однако при детальном анализе с учетом локализации плаценты выяснилось, что при расположении плаценты на передней стенке матки риск неблагоприятного исхода повышается в 3,5 раза ($ОШ = 3,45$, $95\% ДИ = 1,79-3,69$) независимо от стадии СФФТ и срока гестации на момент выполнения ФЛКА.

Полученный результат послужил поводом к еще более тщательному анализу неблагоприятных исходов, дополнительными критериями были взяты временные периоды, на рубеже которых изменялась методика и техника выполнения операции: применение начиная с 2010 г троакара/интродюсера для доступа в амниотическую полость и изменение порядка коагуляции: селективная коагуляция с 2010 и последовательная селективная с 2015 г.

В параметры мультифакторного анализа также были включены такие факторы, как: наложение вагинального серкляжа при длине шейки матки 20 и менее мм; расположение плода-донора в матке;

В результате такого углубленного анализа выяснилось, что несколько нивелировать неблагоприятное влияние расположения плаценты на передней стенке матки удалось только переходом к троакарной технике доступа, тогда как последовательная селективная коагуляция улучшила в целом долю благоприятных исходов, причем чуть больше за счет выживаемости обоих плодов.

В целом, разбив всю группу пациенток, перенесших ФЛКА, на три части по признаку смены методики и техники операций мы получили значимое улучшение результатов. Общая эффективность представлена в Таблице 14.

Таблица 14 – Эффективность ФЛКА в зависимости от этапов совершенствования методики и техники операции

Годы	Пациенток	Неблагоприятный исход	Благоприятный исход	Двое живых	Один живой
2005-2009	22	11 (50%)	11 (50%)	7(32%)	4(18%)
				7(63,6%)*	4(36,4%)*
2010-2014	83	27(32,5%)	56(67,4%)	33(39,7%)	23(27,7%)
				33(59%)*	23(41%)*
2015-2020	131	22(16,8%)	109(83,2%)	74(56,5%)	35(26,7%)
				74(67,9%)*	35(32,1%)*

Примечание: * – $p < 0,05$

Отдельного внимания при анализе полученных данных заслуживали 77 (32,6%) пациенток с сочетанием СФФТ с синдромом ССЗРП. При таком варианте специфических осложнений МХБА двойни ведущим считали фето-фетальную трансфузию, так как именно по поводу этого осложнения предпринималась ФЛКА. Был проведен анализ с учетом фактора наличия сочетания СФФТ с ССЗРП (77) по сравнению с наличием только СФФТ (159).

Значимых различий по возрасту, сопутствующей патологии выявлено не было. Срок гестации на момент операции в обеих группах был сопоставим: 21,2 (15–25) и 20,1 (17–23) недель в группе СФФТ и СФФТ+ССЗРП соответственно. Полученные результаты приведены в Таблице 15.

Таблица 15 – Характеристики пациенток с СФФТ и с сочетанием СФФТ+ССЗРП

Параметры	Группа СФФТ (n=159)	Группа СФФТ +ССЗРП (n=77)	p
Возраст на момент операции, лет (min, max)	31,5 (18-38)	32,3 (21-41)	>0,05
Срок гестации на момент операции, нед. (min, max)	21,2 (15-25)	20,1 (17-23)	>0,05
Стадия СФФТ по Квинтеро, абс. (%):			0,015
II	87 (54,7%)	35 (45,5%)	
III	61 (38,3%)	38 (49,4%)	
IV	11 (7,0%)	4 (5,1%)	
Нарушения доплерометрии артерии пуповины	47 (29,5%)	29 (37,6)	>0,05
Нулевой диастолический компонент	43(27,0%)	21(27,2%)	>0,05
Переменяющийся компонент	4(2,5%)	8(10,4)%	0,021
Локализация плаценты по передней стенке матки, абс. (%)	62 (38,9%)	34 (44,1%)	>0,05
Срок гестации на момент родоразрешения, нед. (min, max)	27,6 (22-40)	27,2(22-38)	>0,05
Интервал от момента операции до родоразрешения, дни (min, max)	73 (1-117)	68(1-103)	>0,05
Антенатальная гибель, абс. (%):			
Плода-донора	8(5,0%)	25(32,5%)	<0,001
Плода-реципиента	22(13,8%)	4(5,2%)	0,02
Обоих плодов (n x 2)	34(21,3%)	21(27,3%)	>0,05
Рождение хотя бы одного живого ребенка из двойни, абс. (%)	125(78,6%)	56(72,7%)	>0,05
Рождение двоих детей, абс. (%)	95(59,7%)	27(35%)	0,011
Перинатальная смертность,‰	308‰	461‰	0,027

Нарушение показателей доплерометрии кровотока в артерии пуповины несколько чаще было выявлено в группе СФФТ+ССЗРП

(33,7% против 37,6%). Значимые ($p = 0,021$) различия были в частоте перемежающегося компонента в артерии пуповины между двумя сравниваемыми группами: 2,8% при СФФТ и 10,4% — при СФФТ+ССЗРП. Причем из 29 плодов с ССЗРП и нарушениями кровотока в артерии пуповины 86% были плодами-донорами. Были выявлены значительные различия ($p = 0,015$) между группами в распределении пациенток по стадиям СФФТ: при изолированном СФФТ большая часть беременных (62,5%) была прооперирована на II стадии по Квинтеро, при сочетании СФФТ и ССЗРП — на III-IV стадиях (54,5%). Интервал от момента операции до родоразрешения статистически не различался у пациенток обеих групп. У пациенток с сопутствующим ССЗРП значимо ($<0,001$) чаще после операции происходила гибель плода-донора, тогда при изолированном СФФТ после операции чаще погибал плод-реципиент. Гибель обоих плодов произошла у 34 (21,3%) пациенток с СФФТ и 21 (27,3%) пациенток с СФФТ+ССЗРП ($p>0,05$). Гибель плода-донора при ССЗРП произошла в 1-е сутки после операции в 14 наблюдениях, в течение недели после операции — у 8; у 3 пациенток гибель произошла через 6-8 недель беременности, что из-за опасений за выживаемость плода-реципиента привело к досрочному родоразрешению в других клинических учреждениях.

В связи с более высокой частотой гибели плодов-доноров с ССЗРП после фетоскопии значимые различия были получены и в выживаемости двоих детей: 59,7% при СФФТ и 35% при СФФТ+ССЗРП ($p = 0,011$). Частота рождения хотя бы одного здорового ребенка между группами была сопоставима и составила 78,6% и 72,7% в группах СФФТ и СФФТ+ССЗРП соответственно. Перинатальная смертность значимо ($p = 0,027$) отличалась между двумя группами и составляла 35% при СФФТ и 46% при СФФТ+ССЗРП.

Отдельно были проанализированы характеристики новорожденных при **двух** выживших плодах (Таблица 16). Пациентки, у которых произошла гибель одного из плодов, из этого этапа исследования были исключены. Таким образом, нами были изучены перинатальные исходы у беременных с СФФТ (148 новорожденных) и беременных с СФФТ+ССЗРП (54 новорожденных).

Таблица 16 – Характеристики новорожденных при СФФТ в зависимости от наличия или отсутствия ССЗРП

Параметры	СФФТ (n =74, 148 новорожденных ¹)	СФФТ +ССЗРП (n = 27, 54 новорожденных ¹)	p
Гестационный возраст при рождении, нед.	33,1 (27,3–40)	33,0 (26,7–38,0)	>0,05
Количество новорожденных девочек	72(48,6%)	38(70%)	>0,05
Вес при рождении	920-3060	570-2170	
Донор	1940(±1020)	1250(±680)	<0,01
Реципиент	2080(±980)	1510(±660)	<0,01
Разница массы новорожденных, % (min, max)	2 -10,5%	20-38%	0,0006
Количество двоен с дискордантностью более 25%, абс. (%)	-	16 (59,2%)	0,0006
Количество новорожденных, маловесных к сроку гестации абс. (%)	16 (10,8%)	29 (53,7%)	0,002
Количество детей, в детской реанимации, абс. (%)	125(84,4%)	49(90,7%)	<0,01
Неонатальная смертность, %	3(2%)	3(5,5%)	<0,01

Примечание: ¹ — включены только новорожденные, выжившие оба из двойни

Гестационный возраст при рождении составлял 33,1 (27,3–40) недели в группе СФФТ и 33,0 (26,7–38,0) недели в группе СФФТ+ССЗРП ($p = 0,780$).

Исключительно при сочетании СФФТ с ССЗРП наблюдались новорожденные из одной двойни с дискордантностью более 25%, таких было 59,2%. Доля новорожденных, маловесных к сроку гестации в группе СФФТ составила 10,8%, что значимо меньше ($p < 0,002$), чем при сочетании СФФТ и ССЗРП (53,7%). Дети, рожденные из двоен, при сочетании СФФТ и ССЗРП значимо чаще требовали лечения в условиях отделения детской реанимации. Неонатальная смертность была значимо выше в группе СФФТ+ССЗРП по сравнению с группой СФФТ.

Одним из вторичных параметров, проанализированных нами на поздних этапах исследования, когда был отработан алгоритм ведения пациенток с СФФТ, выявленным на первой стадии, была скорость прогрессирования синдрома по стадиям. Анализ был проведен среди 53 пациенток с первой стадией синдрома на момент выявления в нашей клинике. В соответствии с алгоритмом такие пациентки подлежали динамическому УЗ-мониторированию 1 раз в неделю. Результаты представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Динамика прогрессирования СФФТ от стадии 1

Динамика прогрессирования СФФТ	Пациенток (n=53)	Неблагоприятный исход n (%)	Благоприятный исход n (%)	
			1 живой	2 живых
Отсутствие прогрессирования	21	1 (4,8%)	-	20 (95,2%)
Медленное (3 недели)	4	-	1 (25,0%)	3 (75,0%)
Умеренное (2 недели)	23	5 (21,7%)	3 (13,0%)	15 (65,3%)
Быстрое (1 неделя)	5	3 (60,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)

Примечание: $\chi^2 = 40,57$, p меньше 0,01 для таблицы в целом

Было выявлено, что наиболее часто достижение II стадии происходило за период не более 2 недель. При этом наихудшие исходы продемонстрировали 5 пациенток с быстрым (за неделю) прогрессированием СФФТ. Дополнительным критерием, резко ухудшающим прогноз, было сочетание ранней (до 17 недель) манифестации синдрома и быстрого прогрессирования по стадиям.

Наиболее характерным осложнением с первых по седьмые сутки после выполнения ФЛКА являлось подтекание или излитие околоплодных вод. Этот тип осложнения наблюдался у 31 пациентки. Чаще всего это приводило к завершению беременности, хотя и не всегда завершалось неблагоприятным исходом в целом. Шанс на положительный исход имели пациентки, которым ФЛКА проводилось в срок гестации 24 и более недель, с излитием околоплодных вод в брюшную полость непосредственно после окончания операции, а также пациентки с периодическим подтеканием вод по типу высокого бокового надрыва плодных оболочек. При первом варианте (ранние преждевременные роды) отмечалась высокая перинатальная смертность, а выжившие новорожденные получали длительное лечение в отделениях реанимации и второго этапа выхаживания. Из четырех наблюдений излития вод в брюшную полость два закончились ПОНРП и экстренной операцией, причем у одной из пациенток ФЛКА была выполнена в 24 недели гестации и оба плода после экстренного КС родились живыми с массой 700 и 680 грамм, однако погибли в ДР в течение 4 суток. Оставшиеся две завершились рождением одного и двух живых детей в 36 и 37 недель соответственно. Третий вариант — периодическое подтекание вод — наблюдался у 4 пациенток, беременность пролонгировалась на фоне постельного режима и антибактериальной терапии от 5 до 19 недель. Все беременности закончились благоприятно: родилось 7 живых детей в сроки от 30 до 37 недель гестации.

Более подробно осложнения фетоскопического доступа будут рассмотрены ниже в соответствующем разделе.

При анализе возможных факторов, влияющих на вероятность излития/подтекания околоплодных вод в раннем послеоперационном периоде, нами отмечено, что у подавляющего числа пациенток с этим осложнением плацента располагалась на передней стенке матки, и точка доступа всегда была в нижнем отделе передней брюшной стенки пациентки, причем значимо чаще в подвздошных областях, а не по средней линии.

Отношение шансов на излитие вод в первую неделю после ФЛКА представлено в Таблице 18.

Таблица 18 – Риски (ОШ) излития вод после ФЛКА в раннем послеоперационном периоде

Оцениваемый критерий	Риски неблагоприятного исхода (излитие вод)		p
	ОШ	95% ДИ	
Срок менее 17 нед	2,43	0,64-3,19	p=0,01
II стадия	0,94	0,44-2,00	p>0,05
Передняя плацента	4,73	1,86-12,02	p=0,01
Септотомия	1,65	0,62-4,41	p>0,05
Соломон	0,85	0,24-3,01	p>0,05
ССЗРП	0,82	0,36-1,89	p>0,05
Доступ без использования троакара/интродюсера	0,33	0,13-0,82	p=0,01
Доступ с использованием интродюсера	0,81	0,33-1,96	p>0,05
использование селективной методики	0,83	0,31-2,17	p>0,05
использование последовательной селективной методики	0,68	0,29-1,61	p>0,05

Также из данных, приведенных в таблице, важно подчеркнуть, что при очень малом сроке гестации (менее 17 недель) частота подтекания/излития вод не зависела от расположения плаценты.

Увеличение же абсолютного количества наблюдений этого осложнения связано с общим числом операций, выполненных в эти сроки гестации.

При оценке влияния техники доступа в амниотическую полость на вероятность излития вод в раннем послеоперационном периоде было выявлено, что значимой разницы между троакар и интродюсером не имелось, а прямой бестроакарный доступ значимо чаще приводил к данному осложнению. (Таблица 19).

Таблица 19 – Излитие вод в раннем послеоперационном периоде и доступ для фетоскопа.

Доступ	Излитие вод	Всего таким доступом	%	P
Прямой	8	30	26,6%	p=0,01
Троакар	14	116	12%	p>0,05
Интродюсер	9	90	10%	p>0,05

Поскольку все пациентки в первые сутки после ФЛКА наблюдались в условиях ПИТ в структуре родильного отделения, имелись данные мониторингирования показателей гемодинамики и данные клинического анализа крови через 8-16 часов после операции. Эти данные были проанализированы после того, как пациентка с исходной анемией тяжелой степени (89 г/л) показала снижение гемоглобина до 70 г/л через 8 часов после операции, а также снижение АД и урежение ЧСС. Возникшее подозрение на внутрибрюшное кровотечение не подтвердилось. Объем амниодренажа у данной пациентки составил 3400 мл. Был проведен анализ данных, касающихся объема выведенных околоплодных вод и показателями гемодинамики и красной крови в первые сутки послеоперационного периода (Рисунки 22, 23).

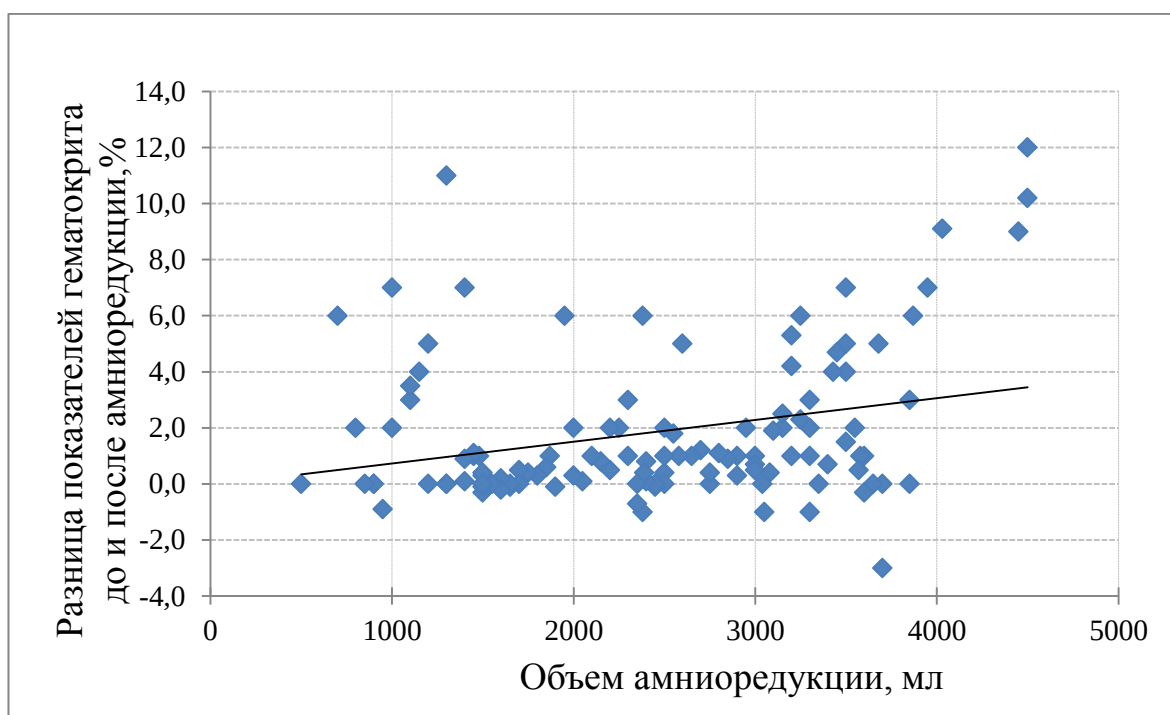


Рисунок 22 – Степень снижения гематокрита и объем амниодренирования

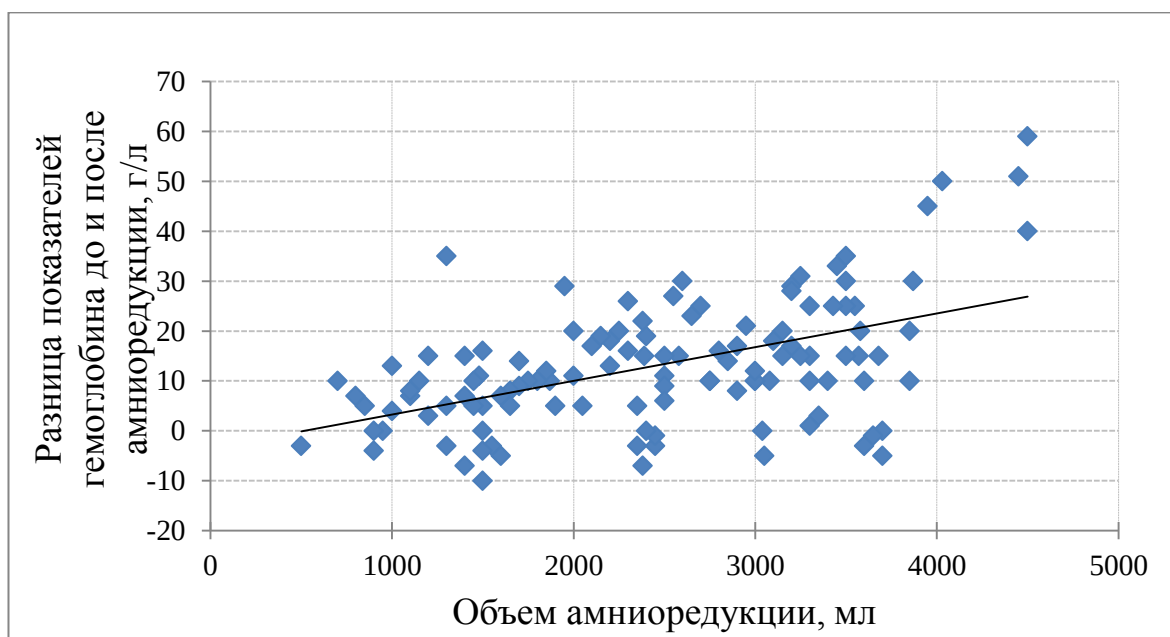


Рисунок 23 – Степень снижения гемоглобина и объем амниодренирования

Большой объем амниодренирования во время операции был значимым интраоперационным маркером, предсказывающим тяжелую послеоперационную материнскую гемодилюцию, определяемую как Нб

≤ 85 г/л и Hct $\leq 25\%$. В этой группе средний объем дренажа составил 2440 мл (2100–3800), в то время как в группе пациенток без выраженного снижения Hb и Hct средний объем дренажа составил 1240 мл (1100–2250) ($p = 0,004$).

Отмечалось значительное снижение Hb, Hct и альбумина между показателями до операции, и через 8-16 часов (все $p < 0,001$). Среднее значение Hb снижалось с $10,67 \pm 1,00$ до $8,91 \pm 0,80$ г/дл, среднее значение Hct с $33,56\% \pm 2,84\%$ до $27,78\% \pm 2,23\%$ и альбумина с $3,65 \pm 0,36$ до $2,82 \pm 0,36$ мг/л соответственно. Прослеживалась четкая корреляция величины снижения с объёмом амниоредукции, причем вне зависимости от абсолютных исходных показателей. Систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), а также частота сердечных сокращений (ЧСС) матери значимо снижались от дооперационных ($p < 0,001$). Среднее САД снизилось с $120,13 \pm 11,10$ до $107,80 \pm 11,11$ мм рт. ст., среднее ДАД с $65,15 \pm 9,84$ до $54,31 \pm 9,45$ мм рт. ст. и среднее ЧСС с $97,92 \pm 18,51$ до $89,10 \pm 13,33$ уд/мин соответственно.

При ретроспективном анализе схожая тенденция выявлена и у пациенток из группы серийного амниодренирования, однако эффект касался только первой процедуры, дальнейшие амниоредукции не приводили к значимым изменениям перечисленных выше показателей.

Также параметр, выражающий степень многоводия (МВК), показал корреляцию с функциональной длиной шейки матки. У всех пациенток, МВК которых превышал 120 мм отмечалось укорочение шейки матки в динамике. В такой ситуации для снижения риска прерывания беременности вследствие ИЦН у 7 пациенток был наложен ургентный вагинальный серкляж мерсифеновой лентой — с хорошим эффектом. У остальных пациенток после адекватной амниоредукции наблюдалась положительная динамика: длина сомкнутой части шейки матки не

только не уменьшалась, но даже могла увеличиться до +5 мм к исходному.

Интересен индивидуальный анализ одного наблюдения, когда при манифестации СФФТ в сроке 15-16 недель и переднем расположении плаценты, перекрывающий абсолютно все зоны доступа не трансплацентарно, для пролонгирования беременности была произведена двукратная амниоредукция с интервалом в 7 дней. Это позволило получить точку доступа для фетоскопа, поскольку с увеличением срока гестации плацента мигрировала несколько выше. Стадия СФФТ за это время прогрессировала со 2 до 3 и сформировался характерный порок сердца у реципиента: сужение легочного ствола. Тем не менее была успешно выполнена ФЛКА, родоразрешена пациентка в сроке 30 недель, постнатально ребенок с пороком сердца был успешно прооперирован и на протяжении 10-летнего наблюдения оба мальчика росли и развивались нормально.

Анализируя течение беременности после ФЛКА в целом, мы отметили, что в случае, если первая неделя после вмешательства заканчивалась благополучно, то 89% беременностей пролонгировались не менее, чем на 8 недель. Максимальный срок пролонгирования беременности после операции составил 18 недель 5 дней, в среднем — 11 недель 3 дня. Таким образом, даже при выполнении ФЛКА в экстремально ранние сроки (15-16 недель), успешное сохранение беременности в течение ближайшего послеоперационного периода гарантировало достижение плодами срока родов — 22-23 недель.

Родоразрешение пациенток, перенесших ФЛКА происходило в плановом порядке при достижении срока 35 недель при неосложненном течении беременности после операции, или в 33 недели при наличии таких осложнений как задержка роста плода тяжелой степени (47), преэклампсия средней и тяжелой степени (XX), признаки хронической внутриутробной гипоксии (66), выявленной по данным КТГ и

доплерометрии маточно-плацентарного кровотока. Другим вариантом завершения беременности служило преждевременное излитие околоплодных вод (40). Обычно это происходило в интервале от 29 до 34 недель гестации.

Из всех пациенток, перенесших ФЛКА, поздним выкидышем завершилось всего 38 (16,1%) беременностей. Данные о сроках завершения беременности представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Сроки завершения беременности после выполнения ФЛКА

	2005-2009			2010-2014			2015-2020			2005-2020		
	п	двой ней	% от всего	п	двой ней	% от всего	п	двой ней	% от всего	п	двой ней	% от всего
до 22 нед	3	-	13,6%	16	-	19,3%	19	-	14,5 %	38	-	16,1%
22-27	8	8	36,4%	9	9	10,8%	15	13	11,5 %	32	30	13,6%
28-31	4	2	18,2%	15	13	18,1%	16	14	12,2 %	35	29	14,8%
32-33	-	-	-	5	5	6,0%	11	10	8,4%	16	15	6,8%
34-36	3	2	13,6%	18	15	21,7%	44	38	33,6 %	65	55	27,5%
более 37	4	4	18,2%	20	14	24,1%	26	12	19,8 %	50	30	21,2%
Итого	22	16		83	56		131	87		236	159	

Ранними преждевременными родами — до 27 недель гестации — завершилось 32 (13,6%) беременностей из группы ФЛКА. Оперативное родоразрешение отмечено только у 5 из них (все позже 2012). Абсолютно все дети, родившиеся живыми до 28 недель гестации потребовали респираторной поддержки в условиях отделения ДР, а в последующем — перевода на второй этап выхаживания. Именно в этой когорте пациенток отмечались наблюдения интра- и ранней неонатальной смертности — в период от 2 до 7 суток послеродового периода летальный исход отмечен у 49 (76,5%) новорожденных с экстремально низкой массой тела и тяжелыми явлениями дыхательной

недостаточности. Такой результат и тактика ведения родов во многом были обусловлены тем, что до 2012 г. (25 из 32 наблюдений) роды статистически считались только с 28 — 1000 гр.

Своевременными были роды у 50 (21,2%) пациенток, прооперированных фетоскопически по поводу СФФТ. Наибольшее число пациенток рожали в срок 34-36 недель, так как согласно выработанному нами в процессе исследования алгоритму ведения беременности МХДА двойней, осложненной СФФТ, это было целевое значение при неосложненном течении беременности после ФЛКА.

При выработке тактики родоразрешения максимально расширяли показания к кесареву сечению, однако это не привело к очень большому числу наблюдений оперативных родов (Таблица 21).

Таблица 21 – Метод родоразрешения пациенток с МХДА двойней после ФЛКА

	Один живой	%	Два живых	%
Кесарево сечение	13	33,3%	94	60,3%
Роды самопроизвольные	26	66,7%	65	39,7%

Из серьезных осложнений необходимо отметить одно наблюдение внезапной внутриутробной гибели одного плода при сроке гестации 35-36 недель, достоверная причина которой так и не была установлена. После этого наблюдения мы стали рекомендовать пациенткам плановой родоразрешение по достижении 35 недель гестации, хотя не все из них соглашались на это.

Самопроизвольные роды состоялись у 91 (45,9%) пациентки, остальные были родоразрешены путем операции КС в плановом (n = 64, 32,3%) или в экстренном (n = 43, 21,7%) порядке.

Из родившихся живыми детей потребовали лечения в условиях ДР — 567, 56 наблюдались в детском отделении и выписаны домой. Ранняя младенческая смертность составила 0,01‰ (3 ребенка).

3.1.2. Течение и исход беременности при наличии СОАП

Из 841 пациенток с МХДА типом беременности СОАП был выявлен у 36 (4,3%) пациенток. Все они были направлены в нашу клинику до 18 недель беременности, причем у 19 пациенток диагноз не был правильно установлен. Направительным диагнозом у 6 пациенток служила «внутриутробная гибель одного плода из двойни», 13 были направлены с диагнозом пороков развития плода.

У всех пациенток плод с акардией-акрацией был расценен как гемодинамически значимый, причем в 3 наблюдениях имела место водянка плода-паразита а в 7 — признаки сердечной недостаточности плода-помпы: гипертрофия правых отделов миокарда и изменение доплерометрических показателей кровотока в артерии пуповины.

Всем пациенткам после разъяснения диагноза и прогноза исхода беременности был предложен селективный фетоцид, на который они дали информированное согласие.

Использовали два метода селективного фетоцида. С 2005 по 2013 гг применяли ФСФ при помощи коагуляции пуповины плода-паразита биполярным инструментом, введенным через дополнительный троакар. С 2013 г стали осуществлять лазерную абляцию дуги аорты или сосудов пуповины в области пупочного кольца у плода-паразита, которая достигалась путем пункции под УЗ-контролем.

Всего было выполнено 36 селективных фетоцидов: 25 ФСФ и 11 УЗСФ.

Исходы беременности после селективного фетоцида в ситуации, когда вмешательство протекало без интраоперационных осложнений зависели исключительно от того, сохранялась ли беременность в течение

первой недели после операции. Если за этот период не происходило излитие околоплодных вод или не происходил выкидыш/ранние преждевременные роды вследствие гипертонуса матки, с которым не удавалось справиться медикаментозно, то в таком случае беременность пролонгировалась минимум до 34 недель и заканчивалась рождением ребенка. Роды у 22 пациенток с благоприятным исходом произошли в сроки от 34 до 41 нед, причем оперативными из них были только двое вследствие слабости родовой деятельности. Остальные пациентки рожали через естественные родовые пути, так как фактически после успешного выполнения селективного фетотида плод-«паразит» мумифицировался, и биомеханизм родов проходил по типу одноплодной беременности (Рисунок 24).

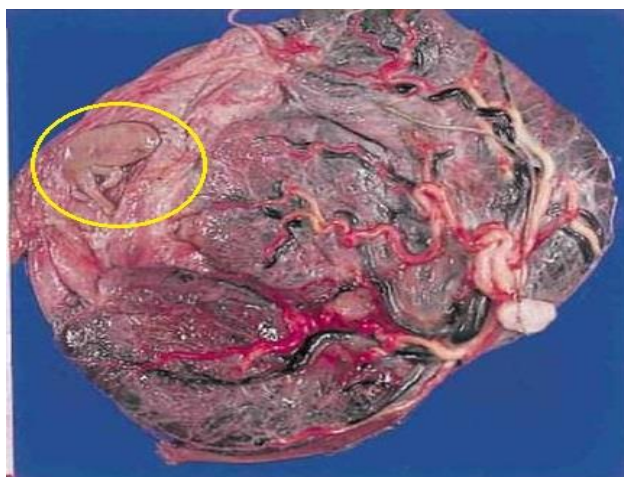


Рисунок 24 – Плацента после селективного фетотида по поводу СОАП

Следует подчеркнуть, что все неблагоприятные исходы имели место не позднее 6-х суток послеоперационного периода, а более половины — в 1-е сутки после вмешательства.

Из интраоперационных осложнений следует отметить следующие:

1 кровотечение из пересеченной вследствие явления кавитации из-за избыточной мощности биполярной коагуляции пуповины, 2

интраамниальных кровотечения из миометрия в точке доступа, 1 гибель нормального плода во время УЗСФ вероятно вследствие тромбоза сосудов пуповины. Все дети из МХДА двоен с СОАП, в которых беременность после селективного фетотида пролонгировалась более 1 недели после вмешательства не потребовали респираторной поддержки и были выписаны домой.

3.1.3. Течение и исход беременности при ССЗРП

Синдром ССЗРП осложнил течение беременности у 116 (13,8%) пациенток из 841 беременной МХДА двойней. У большинства пациенток данное осложнение развивалось с 16-й по 24-ю неделю гестации. Только ССЗРП была выявлена у 39 (33,6%), сочетание с СФФТ отмечено в 77 (66,4%) наблюдений ССЗРП. Выявлялись все три доплерометрических типа ССЗРП: первый тип был выявлен у 78 пациенток (67,3%), второй — у 31 (26,7%) и третий — у 7 (6,0%).

Клиническая характеристика пациенток и полученные результаты при МХДА двойне, осложненной ССЗРП представлены в **Таблице 22**.

Таблица 22 – Клиническая характеристика пациенток с МХДА двойней, осложненной ССЗРП

Параметры	Группа ССЗРП (n=39)	Группа ССЗРП + СФФТ (n=77)	p
Возраст, лет (min, max)	31,5 (18-38)	32,3 (21-41)	
Срок гестации на момент выявления (min, max)	21,2 (15-25)	20,1 (17-23)	
Положительный диастолический компонент (I тип)	27(69,3%)	4(5,2%)	0,001
Нулевой диастолический компонент (II тип)	11(28,2%)	51(66,2%)	0,001
Перемежающийся диастолический компонент (III тип)	1(2,5%)	22(28,6%)	0,001
Локализация плаценты по передней стенке матки, абс. (%)	20 (51,2%)	34 (44,1%)	0,001
Срок гестации на момент родоразрешения, нед. (min, max)	34,6 (28-40)	27,2(26-38)	0,012
Аntenатальная гибель, абс. (%):	2(2,6%)	50 (32,4%)	0,001
Плода с ССЗРП	1(1,3%)	25(16,2%)	0,001
Плода без ЗРП	-	4(2,6%)	
Обоих плодов	1(1,3%)	21(26,6%)	0,001
Рождение хотя бы одного живого ребенка из двойни, абс. (%)	38(97,4%)	56(72,7%)	
Рождение двоих детей, абс. (%)	37(94,8%)	27(35,1%)	
Перинатальная смертность,% _о	25,6% _о	324% _о	

Как видно из данных, представленных в таблице, сочетание ССЗРП с СФФТ крайне неблагоприятно сказывалась на перинатальной смертности, тогда как только наличие ССЗРП не приводило к значимым перинатальным потерям. При этом необходимо подчеркнуть, что более 2/3 новорожденных из МХДА двоен, осложненных только ССЗРП не потребовало лечения в отделении реанимации новорожденных, а были выписаны домой.

3.1.4. Течение и исход беременности при наличии САП

В исследовании были выявлены оба типа САП — спонтанный (9) и постфетоскопический (13).

У 5 спонтанных не развивалось далее I стадии и благополучно завершилось, 3 фетоскопии при прогрессировании до II стадии, все хорошо, но одна с зеркальным синдромом и гибелью 1 плода. Одна — неблагоприятный исход в 24 нед. Критерием принятия варианта ФЛКА была отрицательная динамика в скорости кровотоков в СМА плодов в течение недели (Рисунки 24, 25).



Рисунок 24 – Первая стадия спонтанного САП

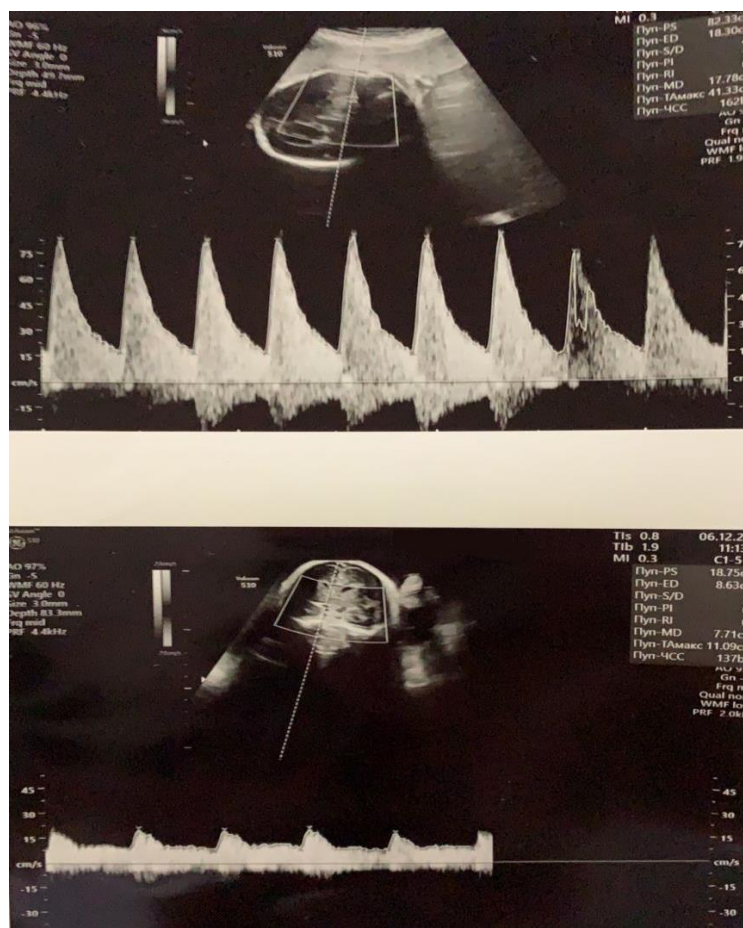


Рисунок 25 – Вторая стадия САП после наблюдения в течение недели

Отдельно были проанализированы 13 (5,5%) и 236 прооперированных пациенток, с постфетоскопическим САП.

Вероятно, достаточно небольшое число пСАП связано с тем, что мы очень тщательно отслеживали самые минимальные анастомозы используя максимальное приближение фетоскопа к поверхности плаценты, также нами всегда производилась ревизия вдоль межплодовой перегородки за край плаценты на максимально возможное расстояние. Такой подход у 5 из 236 прооперированных пациенток позволил выявить протяженные сосудистые шунты малого диаметра, проходящие по оболочкам на расстоянии до 4 см от края плаценты; в одном наблюдении был выявлен вариант *vasa praevia* (ни у одной из данных пациенток пСАП не развился). (Рисунок 26).



Рисунок 26 – Артерия, пересекающая область внутреннего зева

Срок беременности у пациенток, развивших пСАП, на момент ФЛКА составлял от 19 до 23 нед., однако необходимо отметить, что 10 пациенток оперированы в 19-20 недель, и только по одной — в 21, 22 и 23 недели гестации, тогда как средний срок выполнения фетоскопии во всей группе оперированных составил 22,1 нед. Стоит подчеркнуть, что 85% пациенток, развивших пСАП, были прооперированы в срок до 20 недель гестации, когда диаметр мельчайших анастомозов настолько мал, что не позволяет их идентифицировать даже при большом увеличении изображения на экране монитора.

Из 13 пациенток с пСАП на момент операции ФЛКА у 10-ти стадия СФФТ соответствовала II по Quintero, у 3 — III. У всех пациенток с III стадией СФФТ беременность завершилась неблагоприятно. В группе сравнения кроме 5 пациенток с IV стадией СФФТ соотношение II и III стадий было примерно таким же. Эти данные совпадают с литературными: большинство авторов указывает на абсолютное

показание для выполнения ФЛКА начиная со II стадии, а технических проблем с постановкой диагноза при регулярном наблюдении за беременной и наличии квалифицированной службы ультразвуковой диагностики, как правило, не возникает [268, 299, 303]. Достоверно оценить влияние стадии СФФТ на неблагоприятный исход при пСАП не представляется возможным ввиду малого числа наблюдений.

У 3 (23%) пациенток с пСАП было отмечено сочетание СФФТ с ССЗРП, (дискордантность по предполагаемой массе плодов более 25%). Из всех 195 прооперированных такое сочетание выявлено у 24 (14,5%). Из данных трех пациенток беременность у 2 закончилась неблагоприятно — антенатальной гибелью обоих плодов в течение 3 и 4 недель после операции. У одной беременность завершилась рождением 1 живого плода. Плод с большей массой/полициемией (реципиент) погиб через 5 недель после фетоскопии, беременность завершилась ещё через 4 недели путем операции кесарева сечения. Родился плод маловесный к сроку гестации, уровень гемоглобина при рождении составил 110 г/л.

Расположение плаценты по передней стенке отмечалось у 8 пациенток, по задней — у 3. У остальных двух беременных плацента располагалась в дне с переходом на переднюю и заднюю стенки. При этом необходимо подчеркнуть, что в этих двух наблюдениях пуповины и зона анастомозов (сосудистый экватор) располагались в месте перехода плаценты с дна на переднюю стенку, так что по техническому исполнению и удобству доступа эти операции практически не отличались от операций с «передней плацентой», поэтому мы отнесли и этих двух пациенток к переднему расположению плаценты.

Таким образом, локализация плаценты по передней стенке матки у пациенток с пСАП наблюдалась в 3 раза чаще, чем по задней, тогда как у остальных прооперированных это соотношение составило примерно 1:1.

Количество и характер анастомозов варьировали в широких пределах. Общее число анастомозов колебалось от 3 до 11, наиболее часто наблюдалось 5 анастомозов (6 пациенток). Данные представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Количество и характер анастомозов у пациенток с пСАП.

Тип анастомоза	АВ крупный	АА крупный	ВВ крупный	АВ средний	ВВ средний	анастомозы малого диаметра
количество						
0	1	10	11	11	11	-
1	8	2	2	2	2	-
2	3	1	-	-	-	1
3	1	-	-	-	-	2
4 и более	-	-	-	-	-	10

Как видно из данных, представленных в таблице, отчетливо просматривается тенденция наличия максимум 2 крупных АВ анастомозов и от 3 до 5 мелких различной направленности.

Из 13 пациенток, послеоперационное течение у которых осложнилось развитием пСАП в сроки от 2 до 6 недель после ФЛКА, беременность завершилось неблагоприятно в сроки от 23 до 27 недель гестации у 4 (30%). У 5 (40%) родился живым 1 плод, у 4 (30%) — оба, причем имели сразу после рождения характерную разницу цвета кожных покровов, как следствие разности количества эритроцитов в сосудистом русле (Рисунок 27).



Рисунок 27 – Новорожденные после ФЛКА, осложнившейся пСАП, характерный цвет кожных покровов

Минимальные значения гемоглобина при рождении составило 60 г/л, максимальное 240 г/л

Благоприятный исход отмечался в сроке гестации от 30 до 35 недель (средний срок — 31 нед. 2 дня).

3.2. Особенности ангиоархитектоники при специфических осложнениях МХДА двойни

Для каждого из специфических осложнений МХДА двойни основным патогенетическим фактором является наличие анастомозов между системами кровообращения близнецов. Это сообщение сосудистых бассейнов присутствует всегда, вне зависимости от наличия или отсутствия специфических осложнений. Для подтверждения этого постулата нами были исследованы 10 плацент от МХДА беременностей,

течение которых не сопровождалось развитием ни одного из синдромов. Плаценты были получены во время кесарева сечения, выполненного по показаниям, не связанным непосредственно с типом хориальности или состоянием плодов. Производилась инъекция красителей в артерии и вены обеих пуповин.

Во всех 10 плацентах выявлялось не менее 2 анастомозов, не было ни одного наблюдения краевого или оболочечного прикрепления пуповин. Характер анастомозов был разнообразным, однако у 3 плацент с наличием АВ анастомозов всегда имелся встречный АВ анастомоз такого же диаметра. Ангиоархитектоника плаценты при развитии специфических осложнений значительно отличалась от вышеописанной.

3.2.1. Ангиоархитектоника при СОАП и САП.

При СОАП плод — «паразит» имел как правило тонкую пуповину с 2 сосудами в виде шунтов, причем в ряде наблюдений длина свободной части этой пуповины составляла менее 3 см, на остальном протяжении сосуды проходили плотно прикрепленными к поверхности плаценты.

При САП (как спонтанном, так и постфетоскопическом) имелись АВ анастомозы крайне малого диаметра в небольшом количестве (от 1 до 3) при спонтанном САП и не более 2 — при постфетоскопическом. (Рисунок 28).



Рисунок 28 – Стрелками отмечены коагулированные анастомозы, кружком обведен мелкий некоагулированный анастомоз. Роды в 31 недель беременности

3.2.2. Ангиоархитектоника при ССЗРП

Необходимо разделить два варианта ангиоархитектоники: в сочетании с СФФТ (77 пациенток), без сочетания (39 пациенток). Варианты ангиоархитектоники представлены на Рисунках 29 – 33.

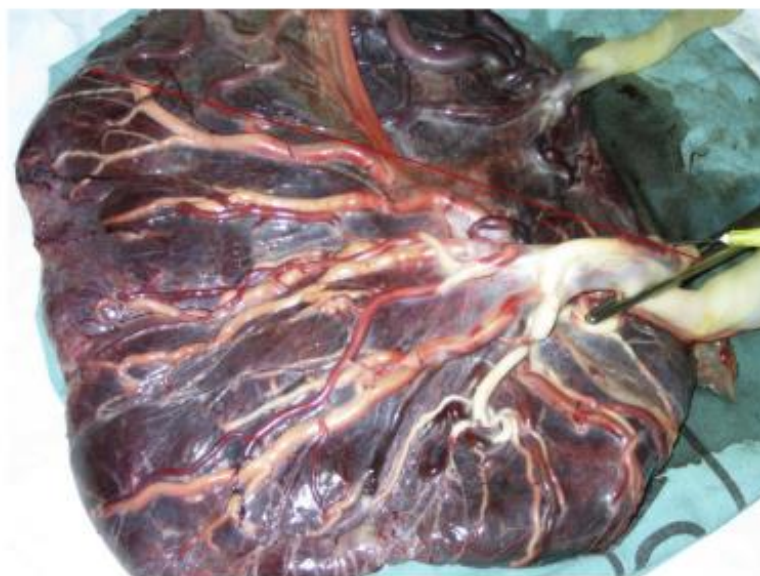


Рисунок 29 – Неравномерное распределение плаценты (70:30%%) между близнецами при синдроме селективной задержки роста плода 1 доплерометрического типа

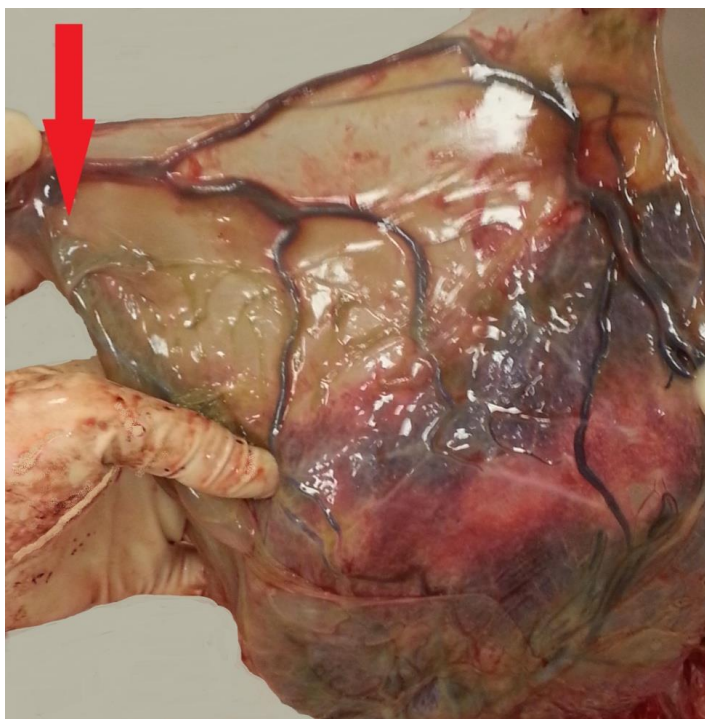


Рисунок 30 – Плацента при ССЗРП 2 типа, гибель плодов 19 нед.2
ДНЯ

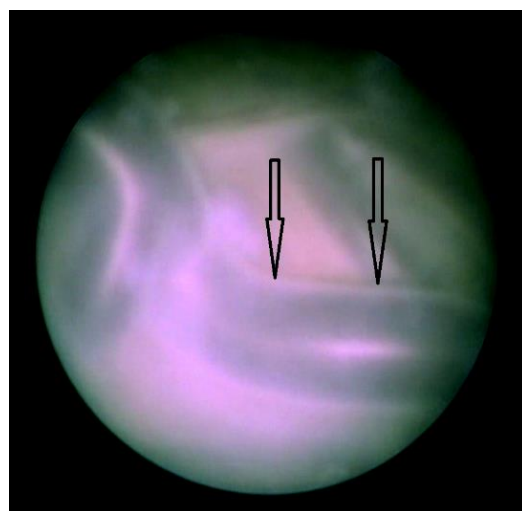
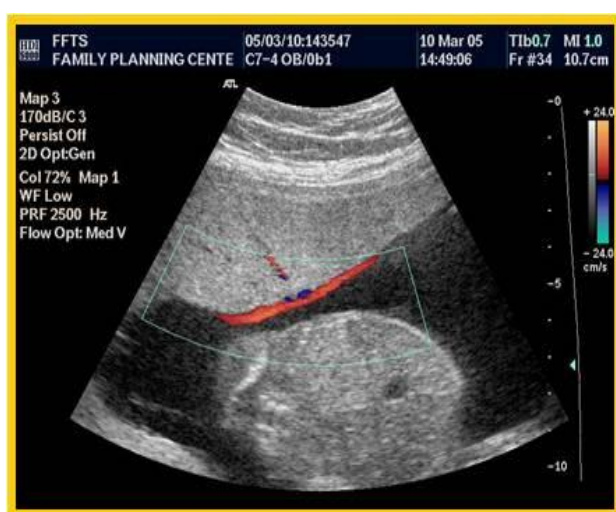


Рисунок 31 – ССЗРП 3 типа. Крупный АА — шунт

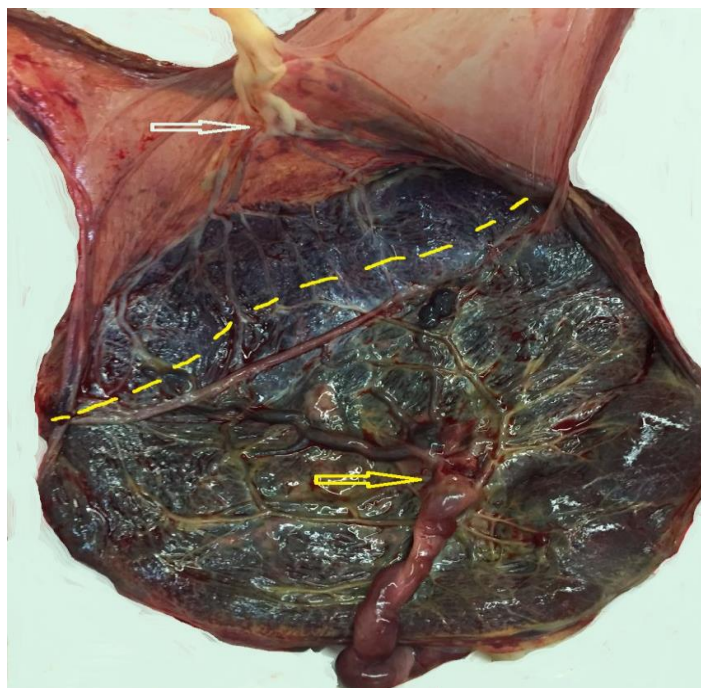


Рисунок 32 – Сочетание с СФФТ и ССЗРП 1 тип

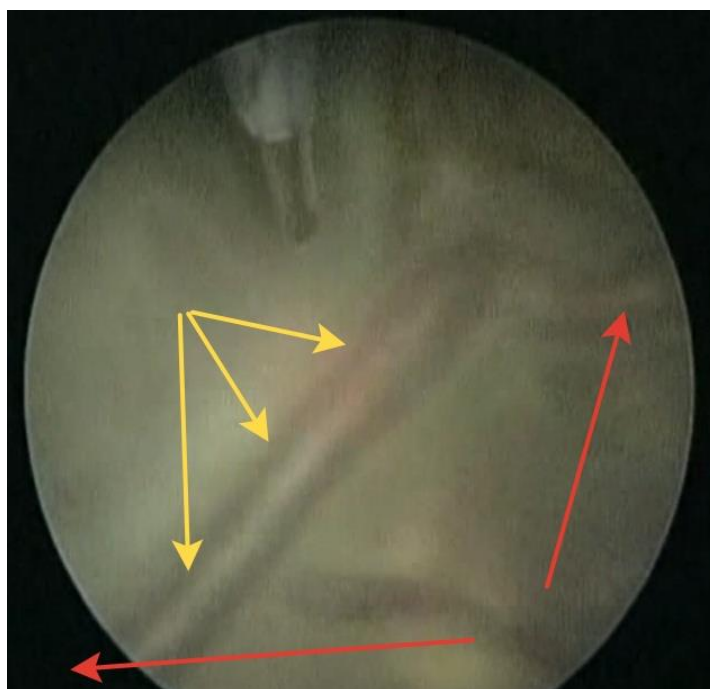


Рисунок 33 – СФФТ в сочетании с ССЗРП 3 типа, крупный АА шунт между близко расположенными пуповинами

В целом, можно сказать, что как для наблюдений МХДА двойни, осложнившейся только ССЗРП, так и для сочетания различных типов ССЗРП с СФФТ можно четко выделить характерные особенности

ангиоархитектоники, а именно — эксцентричное расположение пуповины как минимум одного из плодов, наличие АА анастомозов крупного диаметра при ССЗРП 3 типа, анастомозирование более половины сосудов 2-3 порядка плода-донора при сочетании ССЗРП с СФФТ.

3.2.3. Ангиоархитектоника при СФФТ (срок манифестации, скорость нарастания по стадиям, исходы)

Группа из 236 пациенток, которым по поводу СФФТ была выполнена ФЛКА была подвергнута мультифакторному анализу с точки зрения особенностей ангиоархитектоники. Термином «ангиоархитектоника» мы обозначали особенности строения сосудистого дерева монохориальной плаценты с точки зрения качественных и количественных характеристик анастомозов. Также учитывалось расположение места прикрепления пуповин к плаценте (центральное, краевое или оболочечное) и расположение анастомозов по отношению к амниотической перегородке.

Для облегчения анализа была разработана и в процессе исследования уточнена математическая модель, которая позволила приближенно оценить разницу в объемах встречных потоков крови между плодами. Была введена безразмерная относительная величина, которая количественно отражает существующий между близнецами дисбаланс объемов кровотока. Данная величина не имела единиц измерения и определялась как разность между общим количеством крупных и мелких АВ анастомозов от донора к реципиенту и от реципиента к донору, где за 1 крупный АВ анастомоз принимается 2 мелких АВ анастомоза, и была обозначена нами, как приближенное расхождение в объемах сброса крови (ПРОС). Например, у пациентки с 2 крупными и 6 мелкими АВ анастомозами от донора к реципиенту и 2 мелкими АВ анастомозами от реципиента к донору без крупных АВ

анастомозов, ПРОС рассчитывается как $((2*2) + 6) - ((0*2) + 2)$ и равно 8. (Рисунок 34).

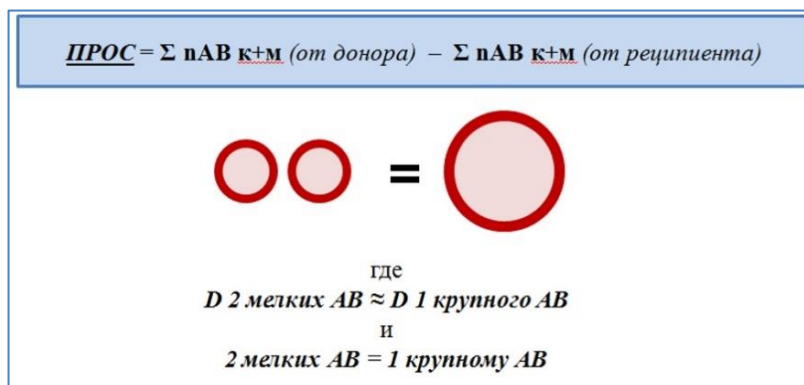


Рисунок 34 – Уточненная математическая модель количественной оценки дисбаланса кровообмена через сосудистые анастомозы

Достаточно интересные результаты были получены при анализе ангиоархитектоники у пациенток с сочетанием СФФТ и синдрома ССЗРП (77 пациенток) и 159 пациенток только с СФФТ. Значимые различия между двумя этими группами отмечалось исключительно в расположении пуповины донора. Таблица 23

Таблица 23. Характеристики ангиоархитектоники у пациенток с СФФТ и с сочетанием СФФТ+ССЗРП

Параметры	Группа СФФТ (n=159)	Группа СФФТ +ССЗРП (n=77)	p
Количество крупных анастомозов			
АВ-анастомозы, n (min-max)	1,7(0-3)	1,5(0-2)	>0,05
АВ _{возвр.} -анастомозы, n (min-max)	0,2(0-1)	0,2(0-1)	>0,05
АА-анастомозы, n (min-max)	0,8(0-4)	1,1(0-2)	>0,05
ВВ-анастомозы, n (min-max)	0,7(0-2)	0,6(0-1)	
Остаточные анастомозы при рождении, n (min-max)	0,15(0-2)	0,14(0-2)	
Расположение пуповины плода-донора			
центральное	128	21	<0,01
краевое	11	27	
оболочечное	-	8	

В плацентах при СФФТ+ССЗРП по сравнению с плацентами от двоен с изолированным ССФТ в целом чаще обнаруживались крупные артерио-артериальные анастомозы (обычно один), однако максимальное количество крупных АА анастомозов в отдельных наблюдениях было больше у пациенток с СФФТ. Количество крупных анастомозов, АВ-анастомозов, АВ_{возвр.}-анастомозов, ВВ-анастомозов, а также остаточных анастомозов, выявленных после рождения между группами значимо не различалось. Были зарегистрированы значимые различия в локализации пуповины плода-донора: при сочетании СФФТ и ССЗРП чаще наблюдалось краевое или оболочечное прикрепление, тогда как только при СФФТ у подавляющего большинства плодов-доноров пуповина располагалась центрально.

При более детальном индивидуальном анализе были выявлены следующие варианты ангиоархитектоники: наиболее частый — однонаправленный крупный АВ анастомоз (или два) при отсутствии большого или среднего АВ обратного. Более редкий — от двух до четырех среднего диаметра АВ при отсутствии аналогичных обратных АВ. Наиболее редкий — от трех до 4 АА анастомозов при отсутствии крупных и средних АВ и ВВ.

Также от ангиоархитектоники достоверно зависел срок манифестации СФФТ и скорость его прогрессирования по стадиям. Ранняя манифестация и/или быстрое прогрессирование по стадиям СФФТ ассоциировались с наличием 1-2 крупных АВ анастомозов при незначительном количестве анастомозов в целом (до 5), тогда как при значительном количестве анастомозов или при наличии АА анастомоза крупного или среднего диаметра наблюдалась более поздняя манифестация и медленное (I стадия за 2-3 недели) прогрессирование синдрома.

Характерной особенностью СФФТ, обусловленного наличием исключительно крупных АА анастомозов являлась достаточно ранняя

манифестация (15-17 недель), но медленное прогрессирование по стадиям.

На последнем этапе нами был проведен логистический регрессионный анализ в группе пациенток с СФФТ+ССЗРП для определения предикторов гибели плода-донора. В качестве переменных рассматривались: пол, срок гестации, стадия СФФТ по Квинтеро, наличие АА-анастомозов, количество крупных анастомозов, наличие нарушений в артерии пуповины плода-донора (реверсный кровоток и/или нулевой кровоток), локализация пуповины плода-донора. Было показано, что риск гибели плода-донора выше при беременности плодами мужского пола (ОШ — 9,03; 95%ДИ — 2,4-33,4, $p = 0,001$) и при оболочном или краевом расположении пуповины у плода-донора (ОШ — 4,16; 95%ДИ — 1,1-16,4, $p = 0,04$). Первый фактор риска не является модифицируемым. С целью снижения риска гибели плода-донора с ССЗРП, обусловленным оболочечным прикреплением пуповины, отдельно были проанализированы 8 фетоскопических вмешательств при таком ее расположении. Из 8 таких пациенток 5 были прооперированы до 2016 г., у всех этих пациенток в течение первых суток произошла гибель плода-донора. С 2017 г. техника оперативного вмешательства при оболочечном прикреплении пуповины плода-донора была изменена: коагуляция сосуда, дающего анастомоз, стала производиться только со стороны плода-реципиента. Во всех наблюдениях с применением новой оперативной техники удалось достичь рождения двух живых детей.

3.3. Осложнения фетоскопии

Как любое оперативное вмешательство фетоскопия имеет осложнения, как общие, так и специфические для данного типа операции. В нашем исследовании наблюдались как интра- так и послеоперационные осложнения, как специфические (септостомия и

коллизия пуповин, подтекание/излитие вод, гипертонус миометрия, внутриутробная гибель плода/плодов, подтекание вод в брюшную полость, отслойка плаценты) так и неспецифические (кровотечение из места доступа, гематомы передней брюшной стенки). (Таблица 24).

Таблица 24 – Осложнения фетоскопии

Осложнение	Прерывание беременности	Пролонгирование беременности	Всего
Гипертонус матки	14	47	61
Кровотечение из троакарного отверстия	1	3	4
Кровотечение из сосуда плаценты («прожиг»)	2	1	3
Септотомия	4	5	9
Подтекание/излитие вод	29	12	41
Подтекание вод в брюшную полость	2	5	7
Гематома передней брюшной стенки	-	4	4
Отслойка плаценты	3	-	3

Как видно из представленных в таблице данных, единственным осложнением, которое не предполагало благоприятного завершения беременности, являлась отслойка плаценты. Все три наблюдения ПОНРП произошли от 2 до 12 часов послеоперационного периода, причем одна отслойка плаценты произошла после полного излития вод реципиента в брюшную полость пациентки.

3.3.1 Интраоперационные осложнения и технические трудности ФЛКА.

Септостомия как осложнение из 236 ФЛКА выявлена в 19 наблюдениях (8,0%). У 57,9% из них (11/19) септостомия была диагностирована или преднамеренно произведена в момент проведения фетоскопии, у 42,1% (8/19) беременных свободно плавающие части

межплодовой перегородки были визуализированы или через 15 минут после окончания операции или на следующие сутки при контрольном ультразвуковом исследовании. Индивидуальный анализ каждой септостомии позволил установить, что у 47,3% (9/19) пациенток разрушение межплодовой перегородки произошло в момент введения троакара/интродюсера (Рисунок 35).

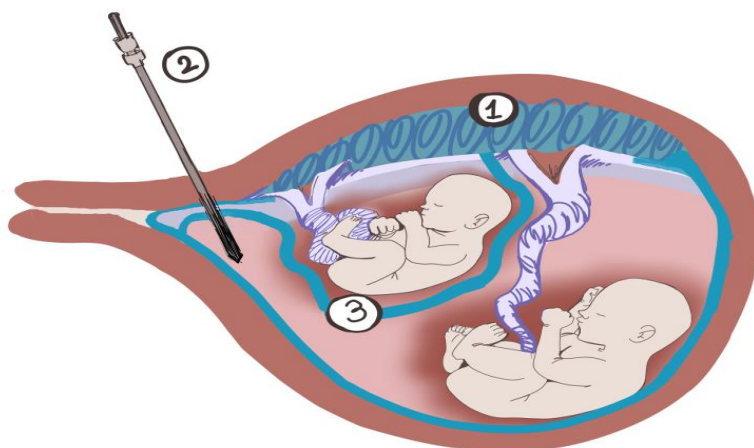


Рисунок 35 – Непреднамеренная септостомия в момент введения троакара/интродюсера.

1. Переднее расположение плаценты. 2. Троакар/интродюсер. 3. Амниотическая перегородка.

У 42,1% (8/19) беременных анастомозы, располагались в амнионе донора далеко от перегородки. По этой причине у 5 (26,3%) из них лазерная коагуляция производилась после перфорации амниотической перегородки, чтобы избежать неселективной коагуляции (Рисунок 36).

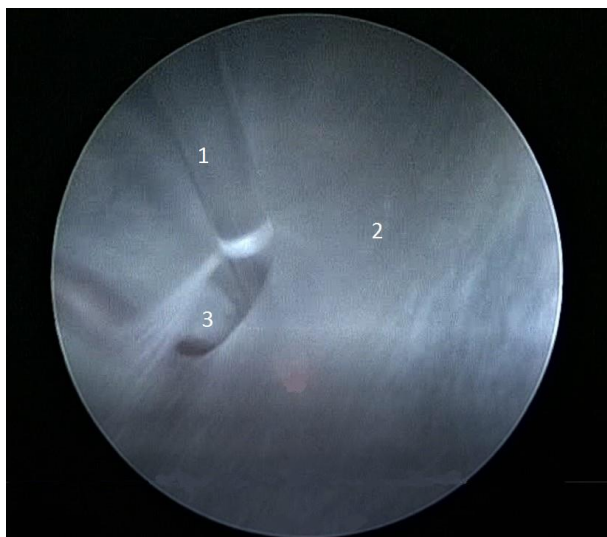


Рисунок 36 – Преднамеренная септостомия

1. Лазерное оптоволоконно. 2. Амниотическая перегородка. 3. Перфорационное отверстие.

У одной (5,3%) пациентки «прожиг» перегородки произошел во время коагуляции фето-фетальных анастомозов «приемом Депреста», т.е. коагуляция осуществлялась изнутри интродюсера, прижатого торцом к плаценте в проекции сосуда. (Рисунок 37).

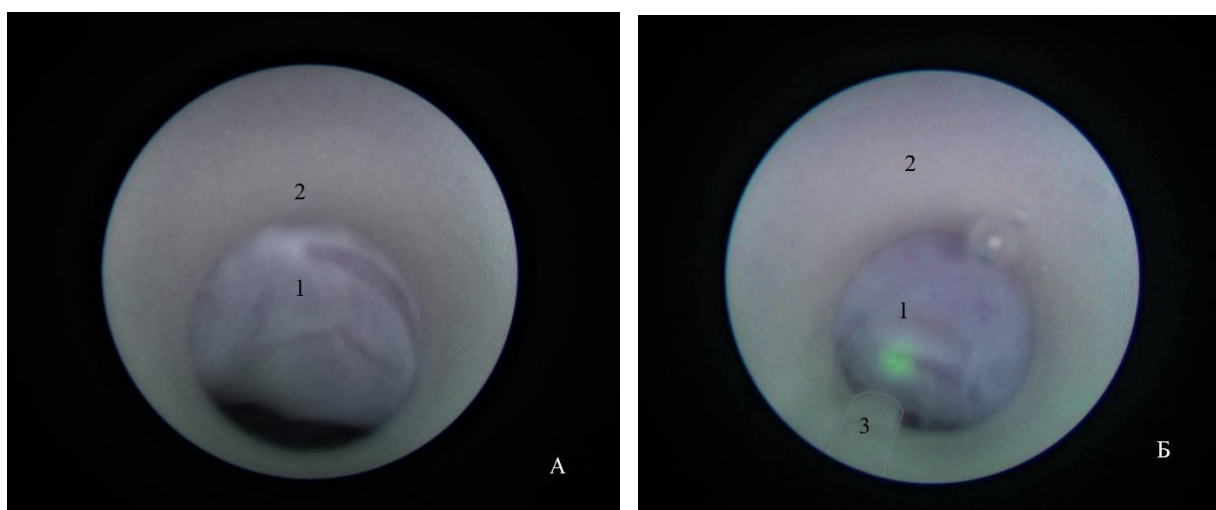


Рисунок 37 – «Троакар-ассистированная коагуляция анастомоза

А) идентификация анастомоза Б) коагуляция внутри интродюсера

1. Поверхность плаценты с анастомозом 2. Стенка интродюсера 3. Лазерное оптоволоконно

У всех 9 пациенток, у которых септостомия произошла в момент введения троакара, отмечалась ограниченность выбора места доступа в связи с расположением плаценты по передней стенке матки. Особо хочется остановиться на редком наблюдении непреднамеренной септостомии. У одной беременной «прожиг» перегородки произошел при движении ручки плода, прижавшей перегородку к оптоволокну в момент активированного лазерного излучения, во время фетоскопии у плода-донора на ручке визуализировался точечный ожог, роды произошли в 36 недель двумя здоровыми плодами, постнатально следов ожога не визуализировалось.

Основные параметры, по которым проводился анализ данных представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Основные параметры пациенток после ФЛКА

Параметры	Группа септостомии (n=19)	ФЛКА без септостомии (n=217)	p
Возраст на момент операции, лет (min, max)	31,5 (19-36)	32,3 (21-41)	0,8 ¹
Срок гестации на момент операции, нед. (min, max)	20,1 (16, 23)	20,1 (15, 25)	0,9 ¹
Стадия СФФТ по Квинтеро, абс. (%):			
II	9 (47,4%)	119 (54,8%)	0,7 ²
III	9 (47,4%)	83 (38,2%)	
IV	1 (5,2%)	15 (6,9%)	
Локализация плаценты по передней стенке матки, абс. (%)	15 (78,9%)	101 (46,5%)	0,01 ²
Локализация анастомозов в амнионе донора, абс. (%)	8 (42,1%)	27 (12,4%)	0,002 ²
Расположение пуповин на расстоянии 2 см и менее, абс. (%)	3 (15,8%)	5 (2,3%)	0,003 ²
Использование интродюсера с изогнутым фетоскопом, абс. (%)	5 (26,3%)	44 (20,3%)	0,8 ²

Примечание. ¹ — критерий Сьюдента, ² – критерий χ^2 .

Как видно из представленных данных, у пациенток без септотомии ФЛКА была выполнена по поводу СФФТ II стадии по Quintero в 119

(54,8%) наблюдениях, III стадии — 83 (38,2%), IV стадии — 15 (7,1%). Из 19 пациенток с септостомией у 47,4% (9/19) диагностирован СФФТ II стадии по Quintero, у 47,4% (9/19) — III стадии и у 5,2% (одно наблюдение) — IV стадии. Не выявлено значимой разницы в частоте септостомии в зависимости от стадии Quintero ($p=0,7$, критерий χ^2). Средний срок гестации на момент операции составил $20,1 \pm 2,2$ (от 15 до 25) недели в основной группе и $20,1 \pm 2,4$ (от 16 до 23) недели в группе септостомии ($p>0,05$).

Плацента преимущественно по передней стенке была локализована у 78,9% (15/19) пациенток группы септостомии и 46,5% (101/217) остальных пациенток после ФЛКА ($p=0,01$, критерий $\chi^2=5,6$). Анастомозы в амнионе донора достоверно чаще ($p=0,002$, критерий $\chi^2=9,5$) располагались у пациенток, у которых во время фетоскопии произошла пенетрация межплодовой перегородки (42,1% против 12,4%). У 15,8% (3/19) беременных с септостомией и 2,3% (5/212) с сохраненной межплодовой перегородкой отмечалось близкая локализация пуповин плода-донора и плода-реципиента ($p=0,003$, критерий $\chi^2=4,7$). Частота использования интродюсера с изогнутым фетоскопом не отличалось между двумя группами пациенток (26,3% и 20,3% соответственно, $p=0,8$, критерий χ^2).

Был проведен логистический регрессионный анализ для прогнозирования септостомии. В качестве переменных были выбраны срок гестации на момент ФЛКА, стадия СФФТ по Quintero, локализация плаценты, наличие анастомозов в амнионе донора, расстояние между пуповинами плодов менее 2 см. Оказалось, что локализация анастомозов в амнионе донора и близкое расположение пуповин являются факторами, значительно повышающими риск септостомии вне зависимости от локализации плаценты, срока гестации и стадии СФФТ [$p = 0,0005$, отношение шансов = 6,6 (2,3-19,1) и $p = 0,0014$, отношение шансов = 13,4 (2,7-66,3), соответственно].

У пациенток, у которых во время фетоскопии произошла перфорация межплодовой оболочки отмечены более неблагоприятные перинатальные исходы (Таблица 26).

Таблица 26 – Перинатальные исходы в зависимости от наличия или отсутствия септостомии

Параметры	септостомия (n=19)	Без септостомии (n=217)	p
Срок гестации на момент родоразрешения, нед. (min, max)	26,3 (18,0, 37,0)		
Интервал от момента операции до родоразрешения, дни (min, max)	88 (1, 159)		
ПИОВ в течение 3 недель после операции, абс. (%)	8 (42,1%)	39 (17,9%)	0,03 ²
Переплетение пуповин, абс. (%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	0,0006 ²
Синдром амниотических тяжей, абс. (%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	0,0006 ²
Выживаемость двух новорожденных, абс. (%)	7 (36,8%)	164 (75,6%)	0,002 ²
Выживаемость хотя бы одного новорожденного, абс. (%)	9 (47,4%)	176 (81,1%)	0,001 ²

Примечание. ¹ — критерий Сьюдента, ² – критерий χ^2

У беременных с сохраненной амниотической перегородкой преждевременное излитие околоплодных вод в течение первых трех недель после фетоскопии произошло в 17,9% (39/217) наблюдений. После оперативного лечения СФФТ беременность в среднем была пролонгирована на 10 недель. Средний срок родоразрешения составил 32,4 недели, Рождение хотя бы одного живого ребенка было отмечено у 81,1% (176/217) пациенток, двоих — у 75,6% (164/217).

В группе септостомии в течение первых трех недель после операции отмечалось более частое излитие околоплодных вод (42,1% против 18,4%, $p=0,03$, критерий $\chi^2=4,7$). Индивидуальный анализ показал, что у всех пациенток с непреднамеренной септостомией, возникшей вследствие перфорации межплодовой перегородки при введении троакара, воды начинали подтекать в ближайшее время после

операции, что у 7 из 8 пациенток привело к прерыванию беременности до срока жизнеспособности плодов. У пациенток с разрушенной межплодовой перегородкой отмечался более ранний срок родоразрешения [26,3 (18,0, 37,0) против 34,4 (20,3, 40,0) недель, соответственно, $p = 0,01$, критерий $\chi^2=4,7$] и более короткий интервал между операцией и родами [42 (0, 125) против 88 (1, 159) дней соответственно, $p = 0,002$, критерий $\chi^2=4,7$]. Выживаемость после ФЛКА была ниже в группе с септостомией и составила хотя бы для одного из близнецов (47,4% против 81,1% соответственно, $p = 0,002$, критерий $\chi^2=9,4$) и для обоих плодов (36,8% против 75,6% соответственно, $p = 0,001$, критерий $\chi^2=10,7$).

В группе пациенток с септостомией было два наблюдения истинной коллизии пуповин (Рисунок 38): в первом антенатальная гибель обоих плодов была диагностирована через 20 дней после проведенной в сроке 18 недель фетоскопии, при осмотре последа было выявлено туго затянутое переплетение пуповин плода-донора и плода-реципиента. Во втором случае беременность благополучно завершилась в 33 недели гестации путем плановой операции кесарева сечения.



Рисунок 38 – Коллизия пуповин после ФЛКА. Кесарево сечение в 33 нед. беременности

Еще одно осложнение нами также было отнесено к осложнениям, связанным с обвитием пуповин. У пациентки в 27 недель гестации (через 4 недели после ФЛКА с непреднамеренной септостомией) вокруг ножки плода-донора произошло тугое двухкратное обвитие обеих пуповин, приведшее к антенатальной гибели плода-донора и дистресс-синдрому плода-реципиента, что потребовало досрочного оперативного родоразрешения, ребенок родился в состоянии асфиксии тяжелой степени. Поскольку в основной группе с сохраненной внутриматочной перегородкой не было случаев коллизии пуповин плодов, то риск развития данного осложнения был значительно выше в группе с септостомией (10,5% против 0%, соответственно, $p=0,0006$, критерий $\chi^2=11,9$).

Синдром псевдоамниотических перетяжек был выявлен также только в группе септостомии (два наблюдения). В одном наблюдении в 21 неделю (через 2 недели после операции) была диагностирована внутриутробная гибель плода-донора, постнатально вокруг отечной пуповины визуализировалась тугая псевдоамниотическая перетяжка. У другой беременной после родоразрешения в сроке 35 недель у одного из плодов определялась странгуляционная борозда на голени, возникшая вследствие нетугой перетяжки конечности обрывком перегородки, при этом двигательная функция и чувствительность конечности нарушены не были. (Рисунок 39).



Рисунок 39 – Странгуляционная борозда на голени новорожденного после септостомии во время ФЛКА (амниотический тяж)

У этой пациентки во время фетоскопии плод — донор расширил отверстие в амниотической перегородке движениями нижних конечностей (Рисунок 40).

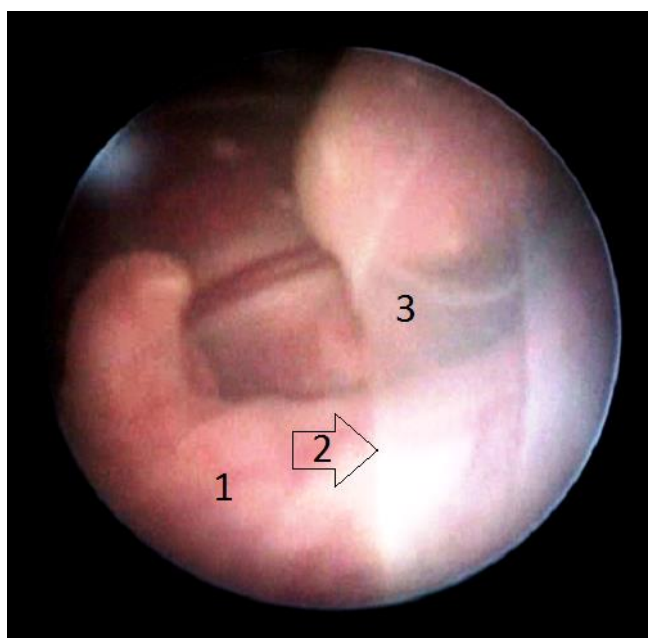


Рисунок 40 – Расширение отверстия в амниотической перегородке ножкой плода — донора

1. Стопа плода — донора. 2. Дефект амниотической перегородки. 3. Амниотическая перегородка.

В группе пациенток ФЛКА без септостомии данного осложнения не наблюдалось, таким образом, риск развития синдрома псевдоамниотических перетяжек также был существенно выше в группе септостомии (10,5% против 0%, соответственно, $p=0,0006$, критерий $\chi^2=11,9$).

Интраоперационными осложнениями, связанными с кровотечениями в амниотическую полость, были 3 повреждения плацентарного сосуда (анастомоза) лазерным световодом при случайном контакте («прожиг»). (Рисунок 41).

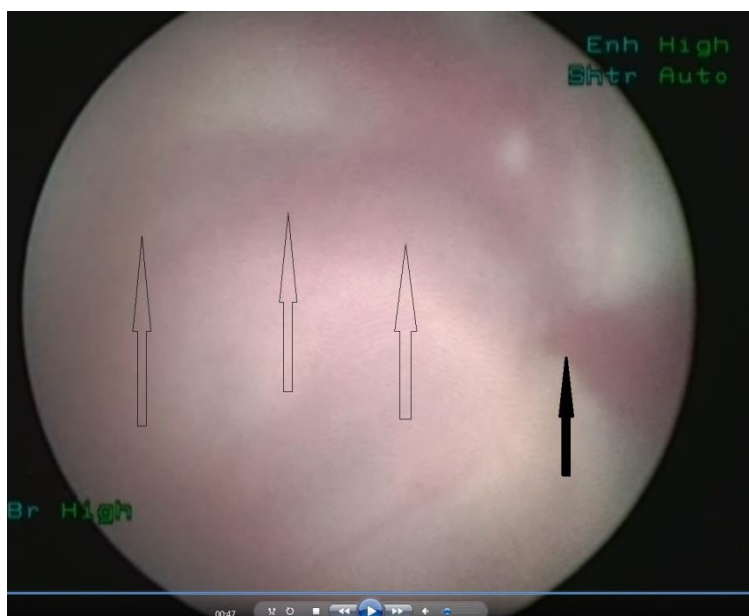


Рисунок 41 – «Прожиг» сосуда. Черная стрелка указывает на повреждение стенки сосуда

Также отмечено 5 кровотечений из миометрия в точке введения фетоскопа. (Рисунок – 42).

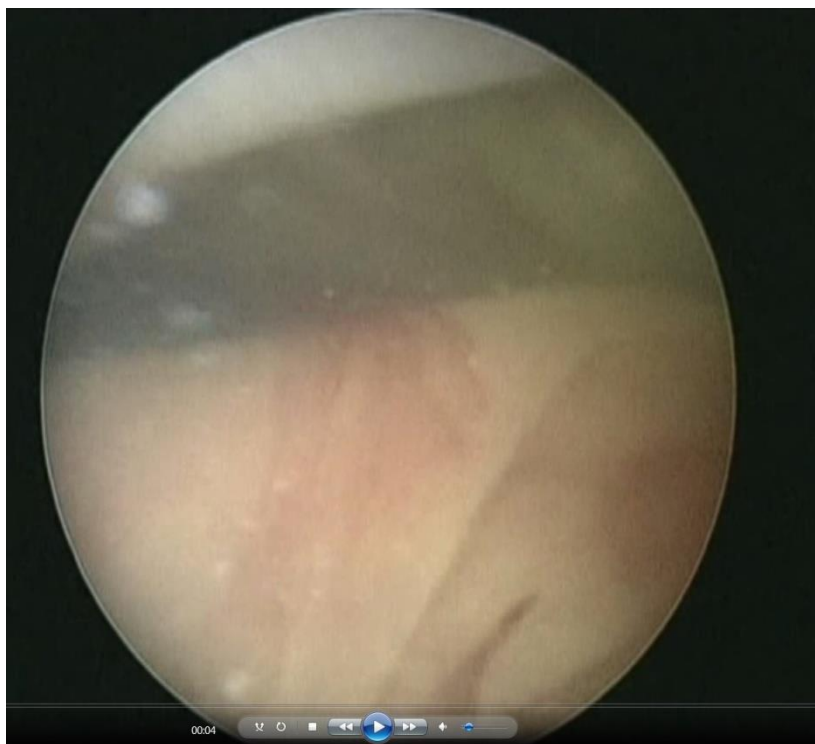


Рисунок 42 – Кровотечение из миометрия в точке введения троакара

На изображениях хорошо заметна разница в интенсивности кровотечения. Следствием различного объема примеси крови прежде всего являлась скорость ухудшения визуализации. Если при незначительном кровотечении из миометрия в точке вхождения в амниотическую полость визуализация практически не страдала и могла быть легко компенсирована путем непрерывного лаважа подогретым раствором Рингера через соответствующий канал фетоскопа, то при кровотечении из поврежденного сосуда плаценты визуализация терялась практически моментально и восстановить ее не удавалось.

И если «прожиг» наблюдался в самом начале применения ФЛКА, то кровотечение из стенки матки не зависели от набранного хирургического опыта и наблюдались на всем протяжении исследования.

3.3.2. Ранние послеоперационные осложнения

Из тяжелых ранних послеоперационных осложнений ФЛКА в нашем исследовании наблюдалось 3 преждевременных отслойка плаценты (1,2%). Все три пациентки по данным анамнеза и течению первого триместра беременности не отличались от пациенток основной группы. Однако у всех троих СФФТ возник в сроке ранее 18 недель гестации и отличался быстрым прогрессированием в очень выраженным многоводием (МВК более 120 мм). Все наблюдения ПОНРП характеризовались гипертонусом матки, возникшим с момента амниодренирования и плохо поддававшимся терапии. Симптомы отслойки в виде кровотечения проявились от 2 до 4 часов после окончания операции. Всем пациенткам было выполнено экстренное КС, ни один из плодов не выжил.

Подтекание/излитие вод в течение первых 2 суток послеоперационного периода отмечалось у 41 пациентки, причем пролонгировать беременность в течение 2-17 недель удалось у 9 пациенток, так как подтекание вод не привело к развитию ни родовой деятельности, ни абсолютного ангидрамниона, ни хорионамнионита. У этих 9 пациенток роды произошли в сроки от 24 до 35 недель, причем неблагоприятного завершения беременности не было отмечено.

Внутриутробная гибель обоих плодов через час после ФЛКА отмечена у 1 пациентки. Показанием к ФЛКА в сроке 19 недель послужила II стадия СФФТ. Была выполнена последовательная селективная коагуляция и методика Соломон. В анализе крови у пациентки отмечалось крайне высокие значения D-димера и фибриногена. После этого осложнения мы не применяли методику Соломон при сроке гестации менее 20 недель.

3.3.3. Поздние послеоперационные осложнения: пСАП, коллизия пуповины, преждевременное излитие вод

Прежде всего, необходимо отметить, что нами было выявлено только одно наблюдение дооперационного САП в сочетании с СФФТ и ССЗРП, что расходится с данными литературы, которые указывают на более частое сочетание СФФТ с САП [341]. У этой пациентки беременность завершилась благополучно. У 24 пациенток отмечались различия в скоростях систолического кровотока в средней мозговой артерии (СМА) плодов, при этом ни в одном из наблюдений скорость кровотока в СМА плода-донора не выходила за значения, превышающие 1,5, а реципиента — менее 1 от медианы для соответствующего срока гестации. Наличие относительно значимой разницы в скоростях кровотока на дооперационном этапе расценивалось нами как сочетание СФФТ и ССЗРП.

Из 236 прооперированных и 200 сохранивших беременность не менее 2 недель после операции пСАП развился у 13 (6,6 и 7,7% соответственно), что соответствует средним значениям, приведенным в литературе (от 2 до 16%) [299, 303]. Вероятно, достаточно небольшое число пСАП связано с тем, что мы очень тщательно отслеживали самые минимальные анастомозы используя максимальное приближение фетоскопа к поверхности плаценты, также нами всегда производилась ревизия вдоль межплодовой перегородки за край плаценты на максимально возможное расстояние. Такой подход у 5 из 195 прооперированных пациенток позволил выявить протяженные сосудистые шунты малого диаметра, проходящие по оболочкам на расстоянии до 4 см от края плаценты; в одном наблюдении был выявлен вариант *vasa praevia* (у этих пациенток пСАП не развился).

Срок беременности у пациенток, развивших пСАП, на момент ФЛКА составлял от 19 до 23 нед., однако необходимо отметить, что 10 пациенток оперированы в 19-20 недель, и только по одной — в 21, 22 и

23 недели гестации, тогда как средний срок выполнения фетоскопии во всей группе оперированных составил 22,1 нед. Стоит подчеркнуть, что 85% пациенток, развивших пСАП, были прооперированы в срок до 20 недель гестации, когда диаметр мельчайших анастомозов настолько мал, что не позволяет их идентифицировать даже при большом увеличении изображения на экране монитора. В этой ситуации возможность применения методики Соломон могла бы предотвратить развитие пСАП и улучшить перинатальные исходы [91, 100, 161, 300]. В то же время некоторые авторы придерживаются мнения, что правильно выполненная последовательная селективная лазерная коагуляция имеет чуть лучшие перинатальные исходы, чем методика Соломон, вследствие избежания неоправданной коагуляции плацентарной ткани [91, 268, 341].

Из 13 пациенток с пСАП на момент операции ФЛКА у 10 стадия СФФТ соответствовала II по Квинтеро, у 3 — III. У всех пациенток с III стадией СФФТ беременность завершилась неблагоприятно. В группе сравнения кроме 5 пациенток с IV стадией СФФТ соотношение II и III стадий было примерно таким же. Эти данные совпадают с литературными: большинство авторов указывает на абсолютное показание для выполнения ФЛКА начиная со II стадии, а технических проблем с постановкой диагноза при регулярном наблюдении за беременной и наличии квалифицированной службы ультразвуковой диагностики, как правило, не возникает [268, 299, 303]. Достоверно оценить влияние стадии СФФТ на неблагоприятный исход при пСАП не представляется возможным ввиду малого числа наблюдений.

У 3 (23%) пациенток с пСАП было отмечено сочетание СФФТ с ССЗРП, (дискордантность по предполагаемой массе плодов более 25%). Из всех 195 прооперированных такое сочетание выявлено у 24 (14,5%). Из данных трех пациенток беременность у 2 закончилась неблагоприятно — антенатальной гибелью обоих плодов в течение 3 и 4 недель после операции. У одной беременность завершилась рождением

1 живого плода. Плод с большей массой/полициемией (реципиент) погиб через 5 недель после фетоскопии, беременность завершилась ещё через 4 недели путем операции кесарева сечения. Родился плод маловесный к сроку гестации, уровень гемоглобина при рождении составил 110 г/л.

Расположение плаценты по передней стенке отмечалось у 8 пациенток, по задней — у 3. У остальных двух беременных плацента располагалась в дне с переходом на переднюю и заднюю стенки. При этом необходимо подчеркнуть, что в этих двух наблюдениях пуповины и зона анастомозов (сосудистый экватор) располагались в месте перехода плаценты с дна на переднюю стенку, так что по техническому исполнению и удобству доступа эти операции практически не отличались от операций с «передней плацентой», поэтому мы отнесли и этих двух пациенток к переднему расположению плаценты.

Таким образом, локализация плаценты по передней стенке матки у пациенток с пСАП наблюдалась в 3 раза чаще, чем по задней, тогда как у остальных прооперированных это соотношение составило примерно 1:1.

Основываясь на своем опыте, мы отметили, что технические сложности при ФЛКА при расположении плаценты на передней стенке были связаны, в основном, с тремя следующими моментами:

1. «единственная» точка доступа — возможность введения троакара с интродюсером в очень ограниченной области, так как трансплацентарное введение практически всегда приводит к потере визуализации за счет кровотечения в амниотическую жидкость, а также резко повышает риск отслойки плаценты;

2. расположение зоны анастомозов частично или полностью в амнионе «донора», за амниотической перегородкой, что приводит к выбору между септотомией или риском не визуализировать часть анастомозов. Вероятно, именно из-за стремления избежать перфорации

межплодовой перегородки у 4 пациенток с локализацией анастомозов в амнионе «донора» нами были пропущены мелкие анастомозы, что и привело к развитию пСАП в послеоперационном периоде;

3. расположение плодов и перегородки близко к точке доступа делает технически невозможной выполнение методики Соломон, вследствие чего мелкие анастомозы остаются функционирующими. Из 13 пациенток, развивших пСАП, только у 1 удалось выполнить методику Соломон. Тем не менее, развитие пСАП у данной пациентки (Рисунок 43) служит подтверждением литературных данных о том, что методика Соломон не дает 100% гарантии предотвращения пСАП [268].



Рисунок 43 – Стрелками отмечены коагулированные анастомозы, кружком обведен мелкий некоагулированный анастомоз. Срок беременности 31 нед.

Количество и характер анастомозов у пациенток с пСАП варьировали в широких пределах. Общее число анастомозов колебалось

от 3 до 11, наиболее часто наблюдалось 5 анастомозов (6 пациенток). Данные представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Количество и характер анастомозов у пациенток с пСАП.

Тип анастомоза: количество	АВ крупный	АА крупный	ВВ крупный	АВ средний	ВВ средний	анастомозы малого диаметра
0	1	10	11	11	11	-
1	8	2	2	2	2	-
2	3	1	-	-	-	1
3	1	-	-	-	-	2
4 и более	-	-	-	-	-	10

Как видно из данных, представленных в таблице, отчетливо просматривается тенденция наличия максимум 2 крупных АВ анастомозов и от 3 до 5 мелких различной направленности.

Также стоит отметить более раннюю манифестацию и быстрое прогрессирование синдрома, что привело к необходимости операции ФЛКА на более раннем сроке гестации.

Из 13 пациенток, послеоперационное течение у которых осложнилось развитием пСАП в сроки от 2 до 6 недель после ФЛКА, беременность завершилось неблагоприятно в сроки от 23 до 27 недель гестации у 4 (30%). У 5 (40%) родился живым 1 плод, у 4 (30%) — оба. Благоприятный исход отмечался в сроке гестации от 30 до 35 недель (средний срок — 31 нед. 2 дня). В группе сравнения (156 пациенток) неблагоприятно закончилось 16 беременностей (10%), средний срок родоразрешения составил 32 нед. 3 дня, что достоверно не отличалось от исследуемой группы.

Целесообразно более подробно рассмотреть клиническое наблюдение единственной пациентки с сочетанием СФФТ, САП и ССЗРП. У данной пациентки не было крупных АВ анастомозов. Из-за расположения мест прикрепления пуповин в 1 см одна от другой,

причем близко к амниотической перегородке, в амнионе «донора» пришлось перфорировать перегородку. Было коагулировано два прямых АА шунта большого диаметра, также было коагулировано 9 анастомозов малого диаметра. Методика Соломон не применялась ввиду технической невозможности. Фетоскопия была выполнена в 21 неделю гестации, при II стадии СФФТ. Плацента располагалась по задней стенке. Нарастание разницы скорости кровотока в СМА было отмечено к 28-й неделе, в 31 неделю беременность завершилась операцией кесарева сечения. Масса плодов 1660 г и 1440 г, гемоглобин при рождении 185 г/л и 90 г/л. Таким образом, мы видим, что даже сочетание всех трех наиболее серьёзных специфических осложнений МХБА двойни (СФФТ+ССЗРП+САП) может завершиться благоприятным исходом, хотя шанс на этот исход и невелик.

3.4. Постнатальная заболеваемость и смертность при двойне

При изучении ранней неонатальной заболеваемости и смертности было выявлено, что в группе контроля (ДХДА двойни) все наблюдения, когда новорожденные нуждались в лечении в условиях ОРИТ с последующим переводом на второй этап выхаживания были связаны с ранними преждевременными родами, вызвавшими явления дыхательной недостаточности. Перинатальная смертность в группе ДХДА двоен составила в среднем за весь период исследования 15‰, и колебалась год от года незначительно. При выборочном анкетировании 200 пациенток этой группы спустя 1, 3 и 5 лет после родов детей-инвалидов выявлено не было, все развивались соответственно возрасту.

Абсолютно другую картину продемонстрировали пациентки с МХДА двойнями. Перинатальная смертность в среднем за весь период исследования составила 230‰, однако демонстрировала устойчивое снижение от 320‰ в начале до 90‰ в последние 2 года работы.

3.4.1. Здоровье детей при неосложненной МХ двойне

Для точного понимания вклада в окончательный результат беременности МХДА двойней мы проанализировали результаты катamnестического наблюдения детей, родившихся от МХДА беременностей, протекавших без специфических осложнений. Как уже было сказано в предыдущих главах, из 451 беременности рождением хотя бы одного живого ребенка закончилось 414 (795 детей). Отдаленные результаты были прослежены в случайной выборке из 109 пациенток, роды у которых прошли не менее чем за 3 года до анкетирования. Новорожденных, выписанных со второго этапа выхаживания после ОРИТ, в выборке было 46,5%. При изучении состояния здоровья и социальной адаптации результаты значимо не отличались от полученных в группе ДХДА двойни. Схожие результаты были получены и при катamnестическом исследовании детей, рожденных после МХДА беременности, осложненной СОАП, ССЗРП и САП. Бвло отмечено, что при ССЗРП плод с меньшей массой тела к 3 г. жизни практически достигал массы тела, соответствующей 95 перцентилю для данного возраста. Дети, рожденные после селективного фетоцида, выполненного по поводу СОАП также демонстрировали отсутствие серьёзных проблем с ростом и развитием. Малое число наблюдений САП не позволяет судить о влиянии на здоровье и развитие детей после этого осложнения, но необходимо подчеркнуть, что все они были в основной группе здоровья. Совершенно другую картину продемонстрировали дети после МХДА беременности, осложненной СФФТ.

3.4.2. Здоровье детей при СФФТ

При изучении полученных результатов, касающихся здоровья новорожденных и детей первых лет жизни мы проводили анализ с

учетом такого фактора, как СФФТ, потребовавший в течение беременности фетоскопической операции.

При анализе учитывался и такой параметр, как один или оба выживших плода. Важно отметить, что в подгруппе с одним выжившим плодом срок гестации на момент вмешательства в среднем был достоверно ниже, чем в подгруппе с двумя выжившими (20 и 22 нед соответственно).

У пациенток после ФЛКА, у которых было проведено катамнестическое обследование детей, доля новорожденных, выписанных домой составила 13,6%, у пациенток группы МХДА без осложнений – 88,9%, что было достоверно выше ($p < 0,001$).

Маловесными к сроку гестации в группе с СФФТ были 15,2% новорожденных, в контрольной — 12,4%, ($p < 0,05$).

По данным катамнестического наблюдения тяжелое перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) вследствие перивентрикулярной лейкомаляции, внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) 3 степени и других тяжелых геморрагических поражений центральной нервной системы с исходом в детский церебральный паралич (ДЦП) было зарегистрировано у 7 детей группы МХДА двоен, осложненных СФФТ (5,6%), из них у 2 тяжелой степени (лежачие больные), в группе МХДА без СО тяжелой степени зарегистрировано не было, диагноз ДЦП установлен у 2 детей из разных пар близнецов.

При более детальном анализе одно наблюдение тяжелой неврологической симптоматики (тетрапарез) было зафиксировано у бывшего близнеца-донора. Лазерная коагуляция анастомозов плаценты провели на сроке 25 недель гестации, при этом была определена III стадия СФФТ, перед этим на 24 неделе проводили амниодренирование. Ребенок был рожден посредством операции кесарева сечения на сроке 28 недель гестации, (что по современной классификации относят к

ранним преждевременным родам). Причиной операции послужило преждевременное излитие околоплодных вод. Оценка по шкале Апгар составила 4/5 баллов. При данной беременности выжить удалось обоим плодам. Масса тела близнеца-донора, первого ребенка из двойни, при рождении являлась экстремально низкой и составила 860 г.

К возрасту 1 года у ребенка диагностирован тяжелая неврологическая симптоматика: фокальная форма эпилепсии, задержка умственного и психического развития. Девочка является инвалидом детства и относится, в связи со спастической диплегией и множественными контрактурами суставов верхних и нижних конечностей, к группе лежащих больных.

Второе наблюдение тяжелого перинатального поражения ЦНС — ДЦП в сочетании с эпилепсией, осложнением со стороны сердечно-сосудистой системы и бронхолегочной дисплазии зарегистрирован в исходе беременности, при которой на сроке 27 недель произошла антенатальная гибель близнеца-донора. Коррекция СФФТ была проведена на сроке 18 недель гестации на II стадии заболевания по классификации Quintero.

Родоразрешение было проведено на сроке 30 недель гестации (ранние преждевременные роды) посредством операции кесарева сечения по причине острой гипоксии плода. Масса тела бывшего плода-реципиента, мальчика, при рождении была низкой, составив 1300 г. оценка по шкале Апгар — 4/5 баллов. У ребенка был диагностирован врожденный порок головного мозга — пахигирия. Кроме того, было выявлено функционирующее овальное окно, связанное с недоношенностью.

К возрасту одного года у ребенка сформировалась бронхолегочная дисплазия среднетяжелого течения. Проводится паллиативное лечение. Ребенок является инвалидом детства, лежащим больным.

Нарушения центральной нервной системы по данным ультразвукового исследования и МРТ при рождении диагностировали у 10,5% детей, к ним были отнесены ВЖК, кисты вещества головного мозга, гидроцефалия [42, 80]. Перинатальная энцефалопатия (ПЭП), в виде задержки умственного и психомоторного развития, была выявлена у 11,8% детей, из них у 2 младенцев диагноз ПЭП был снят в возрасте 1 года. По данным катамнеза эпилепсией страдают 4 ребенка, родившихся после ФЛКА.

Сердечно-сосудистые осложнения были диагностированы у 12% детей и представлены как характерной для СФФТ гипертрофией миокарда правого желудочка в сочетании со стенозом легочного ствола, так и с гемодинамически значимым ОАП (открытый аортальный проток), и с другими врожденными пороками сердца (ВПС). Из них хирургическая коррекция была произведена у 5 новорожденных (ГЗ ОАП, клапанный стеноз легочной артерии. В группе МХДА без СО было 2 ребенка с ВПС — дефект межжелудочковой перегородки, не потребовавших оперативного лечения.

Ретинопатия недоношенных была обнаружена в 15,7% наблюдений, в половине из которых потребовалось хирургическое лечение.

Заболевания дыхательной системы, проявлением которых служила бронхолегочная дисплазия, были зарегистрированы у 10,4% новорожденных. Пороки развития почек (гипоплазия) и заболевания кишечника (энтероколит) наблюдались у 4% детей, среди них следует отметить 1 наблюдение гипоплазии коркового слоя почек в сочетании с некротическим энтероколитом.

В таблице 28 приведены сводные данные состояния новорожденных.

Таблица 28 – Состояние при рождении детей, обследованных катamnестически.

Показатель	ФЛКА (n=76, 125 детей)	МХБА двойни(n=109)	p
Ретинопатия недоношенных, n (%)	12(15,7%)	7 (3,2%)	0.013
Сердечно-сосудистая патология, n (%)	15 (12%)	2 (0,9%)	<0,001
Бронхолегочная дисплазия, n (%)	13 (10,4%)	3 (1,3%)	<0,001
ДЦП, n (%)	7(5,6%)	2 (0,9%)	0.010
Эпилепсия, n (%)	4 (5%)	-	
Патология почек, n (%)	5 (3%)	-	
Патология кишечника, n (%)	1(0,8%)	-	

При детальном анализе внутри основной группы по критерию 1 или 2 выживших, в раннем неонатальном периоде патология распределилась следующим образом: Таблица 29.

Таблица 29 – Характер заболеваний в раннем неонатальном периоде катamnестически обследованных детей, родившихся после ФЛКА.

Показатель	1 выживший (n=27; 27 плодов)	2 выживших (n=49; 98 плодов)	p
Ретинопатия недоношенных, n (%)	6(22,2%)	6(6,1%)	0.012
Сердечно-сосудистая патология, n (%)	3(14,8%)	10(9,1%)	p>0,05
Бронхолегочная дисплазия, n (%)	5(18,5%)	8(8,1%)	p>0,05
ДЦП, n (%)	4(10%)	3(3%)	0.019
Эпилепсия, n (%)	2(7,4%)	2(2%)	p>0,05
Патология почек, n (%)	4(3%)	1	p>0,05
Патология кишечника, n (%)	1(3%)	-	

Средний срок родоразрешения по подгруппам с 1 и 2 выжившими плодами составил 31 и 33 недели соответственно ($p<0,05$). Как видно из данных, представленных в таблице, значимо различалось только частота ретинопатии и ДЦП. Вероятно, это связано с тем, что внутриутробная гибель одного из плодов наблюдалась при более тяжелом течении СФФТ, а именно — более ранняя манифестация, быстрое прогрессирование, и как следствие истощение адаптивных возможностей плода на фоне более раннего по сроку гестации выполнения ФЛКА. В свою очередь, более раннее вмешательство часто приводило как правило и к более раннему родоразрешению вследствие преждевременного излития околоплодных вод. Несмотря на своевременное применение современных методов реанимационной

помощи, риск неблагоприятных прогнозов в группе детей малого срока гестации всегда выше.

3.5. Комплексный алгоритм ведения монохориальной беременности.

Результатом накопления опыта ведения монохориальной многоплодной беременности, сопровождающейся или не сопровождающейся специфическими осложнениями, такими как СФФТ, СОАП, ССЗРП и САП стала постепенная трансформация алгоритмов ведения таких пациенток (Рисунки 44, 45).



Рисунок 44 – Схема алгоритма ведения МХДА двойни при выявлении СО

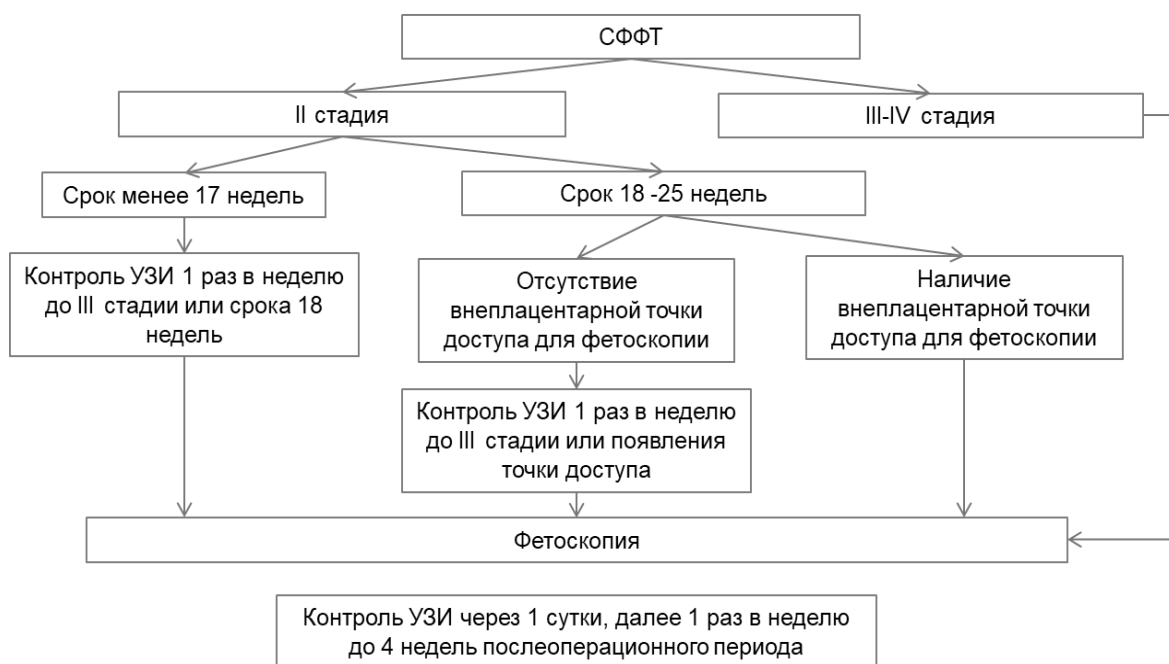


Рисунок 46 – Схема алгоритма ведения при прогрессирующем СФФТ

На первоначальном этапе исследования в основном тактика ведения касалась наличия или отсутствия СФФТ, СОАП и ССЗРП. Внимание акушера, ведущего беременность было обращено исключительно на своевременность выявления СФФТ и дифференциальную диагностику его с синдромом ССЗРП. Приоритетной задачей было своевременно применить ФЛКА при наличии СФФТ.

По мере накопления опыта после первых пяти лет применения ФЛКА границы алгоритма, применяемого в нашей клинике, были не только расширены в плане особенностей ведения послеоперационного периода вплоть до родоразрешения, но и возникло понимание необходимости предоперационной подготовки перед ФЛКА. В этот период пациенткам накануне операции оценивалась при помощи УЗ-исследования длина сомкнутой части шейки матки, и при значениях этого параметра 20 мм и менее применялся вагинальный серкляж мерсиленовой лентой, что сразу позволило сократить число выкидышей и экстремально ранних родов в раннем послеоперационном периоде. Также начало профилактической антибактериальной терапии было

транслоцировано на 12 часов перед началом операции, а не послеоперационно, стали в обязательном порядке применяться низкомолекулярные гепарины для профилактики микротромбозов сосудов плаценты с контролем показателей гемостаза через 2 и 5 суток после операции (Рисунок 46).



Рисунок 46 – Алгоритм периоперационного ведения пациенток, требующих ФЛКА

Примечание: НМГ – низкомолекулярные гепарины

Следующий пятилетний период ознаменовался пониманием необходимости включения в алгоритм ведения монохориальной беременности и раннего неонатального периода. Были отмечены особенности ведения новорожденных как в раннем неонатальном периоде, так и на втором этапе выхаживания. Также были выработаны критерии для оптимального срока и метода родоразрешения у пациенток, успешно перенесших ФЛКА.

Все это отразилось на результатах в целом, и позволило именно у пациенток с наличием специфических осложнений, таких как СФФТ и

ССЗРП значительно улучшить исходы беременности и показатели неонатальной заболеваемости и смертности (Таблица 30; Рисунки 47–50)

Таблица 30 – Эффективность ФЛКА по периодам исследования.

года	пациенток	неблагоприятный	благоприятный	двое	один
2005-2009	22	11 (50%)	11 (50%)	7(32%)	4(18%)
				7(63,6)*	4(36,4%)*
2010-2014	83	19(23%)	64(77%)	38(46%)	26(31%)
				38(59%)*	26(41%)*
2015-2020	131	22(16,7%)	109(83%)	64(48,8%)	45(34,3%)
				64(59%)*	45(41%)*

*- из благоприятных исходов



Рисунок 47 – Динамика среднего срока пролонгирования беременности после выполнения ФЛКА



Рисунок 48 – Динамика среднего срока родоразрешения после ФЛКА

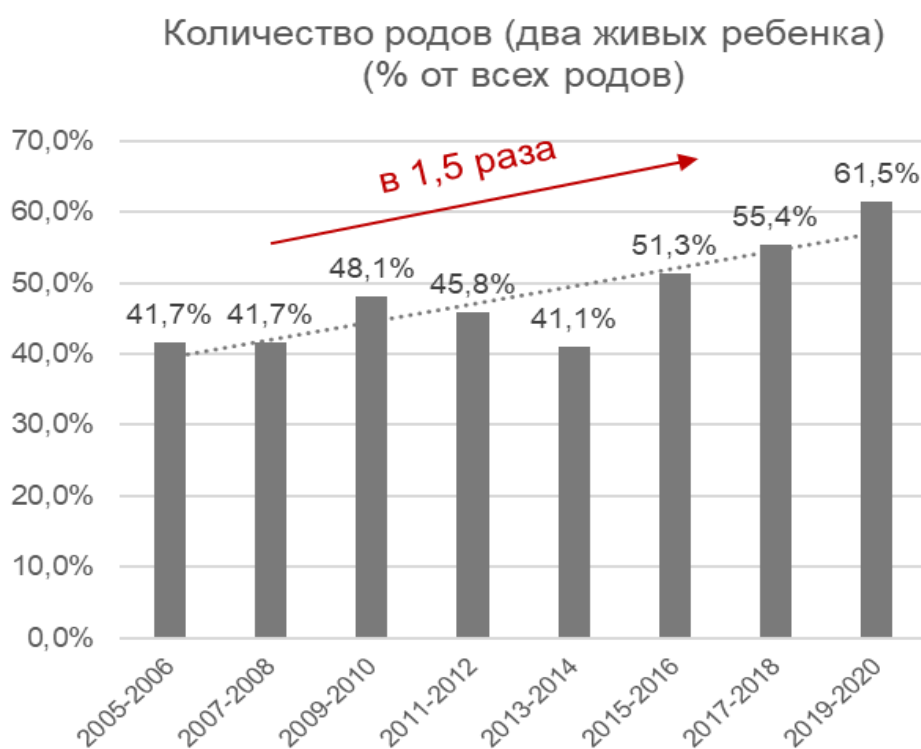


Рисунок 49 – Динамика доли обоих выживших плодов после ФЛКА



Рисунок 50 – Динамика перинатальной смертности после ФЛКА

В частности, удалось снизить перинатальную смертность в данной когорте беременных в 13 раз, а также в 1,5 раза увеличить число наблюдений, окончившихся рождением двух живых детей. Также важно отметить увеличение среднего срока беременности на момент родоразрешения с 29 недель 3 дней до 35 недель 1 дня.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многоплодная беременность давно и бесспорно отнесена к беременности высокого риска. По сравнению с одноплодной беременностью любая многоплодная характеризуется гораздо большим количеством как материнских и фетальных осложнений [3, 19], так и неблагоприятных исходов беременности в целом.

Несмотря на то, что частота наступления спонтанной многоплодной беременности составляет не более 2,5-3% [24, 292], вклад именно этих беременностей в проблемы перинатального периода является достаточно существенным [24, 292]. В результате применения ВРТ, в первую очередь, ЭКО, многоплодие возникает в 4-16 раз чаще [21, 82, 88, 243]. Хотя после рекомендации переноса не более одного эмбриона и наметилась устойчивая тенденция к снижению общего числа многоплодных беременностей при ЭКО, однако, это касается исключительно дихориальной беременности, так как монохориальный тип плацентации происходит при делении именно одного эмбриона [66]. В нашем исследовании это также нашло подтверждение — доля пациенток, беременность у которых наступила после ЭКО, уменьшалась, начиная с 2018 года исключительно в группе ДХДА двоен, тогда как в группе МХДА — оставалась примерно одинаковой на протяжении всего исследования и составила 10%.

Определяющую роль в ведении многоплодной беременности играет, без сомнения, ультразвуковая диагностика. Прежде всего при исследовании на ранних сроках гестации имеет значение определение типа многоплодия — хориальности и амниальности. В нашем исследовании тип многоплодной беременности устанавливался при помощи ультразвукового сканирования в I триместре. Случаев неточной диагностики типа хориальности выявлено не было.

Отдельного внимания заслуживает роль УЗИ в диагностике специфических осложнений МХДА двойни [34, 39, 57, 76, 78].

Своевременность постановки правильного диагноза важна, прежде всего, для выбора тактики дальнейшего ведения беременности, сопровождающейся специфическим осложнением. Не менее ответственным моментом является верный выбор типа инвазивного вмешательства при наличии показаний к нему с учетом срока гестации и характера СО. В литературе последнее время все более широко обсуждается выполнение ФЛКА не только при СФФТ, но и при ССЗРП, а также спонтанного САП [335]. В нашей работе это также нашло отражение. К сожалению, необходимо отметить, что у пациенток, направленных из других лечебных учреждений, имелись проблемы с диагностикой типа СО, а также со своевременностью постановки диагноза. Например, в группе пациенток с таким специфическим осложнением, как, например, СФФТ у 90% пациенток диагноз был установлен не ранее II стадии, а у 15% — вовсе не был правильно установлен до консультации в нашей клинике. Наиболее частой ошибкой при интерпретации данных УЗИ являлся диагноз «многоводие вследствие внутриутробной инфекции», а также диагноз СФФТ вместо реально имеющего место ССЗРП, когда диагностика основывалась только на наличии выраженного маловодия у плода с ЗРП. Это достаточно типично и все еще распространено, что отмечается и по данным литературы [20].

Также достаточно важен вопрос интерпретации данных УЗИ при наличии признаков СФФТ наряду с дискордантностью по предполагаемой массе плодов более 25%, т.е. ССЗРП [5, 48, 64, 77]. При наличии нулевого диастолического кровотока в пуповине меньшего плода, который одновременно является донором, возникает дилемма: в чем истинная причина этого изменения? С одной стороны — это может быть проявлением III стадии СФФТ, с другой — признаком 2 доплерометрического типа ССЗРП. Этот момент дискутируется в зарубежной литературе [112, 171, 313, 323] однако на наш взгляд, не

имеет решающего значения при выборе тактики, так как СФФТ даже I стадии в сочетании с ССЗРП является однозначным показанием к ФЛКА, так как имеет худший прогноз по сравнению с каждым из этих осложнений.

Завершая обсуждение роли УЗД, хочется подчеркнуть, что в нашем исследовании УЗД играла ведущую роль в диагностике, но такой параметр, как описанные в литературе «ранние предикторы и маркеры» развития специфических осложнений МХДА двойни [288, 309, 347], не оказал значимого влияния ни на выбор тактики, ни на исходы в целом. Первоначально мы пытались их использовать, ориентируясь на данные литературы, например Костюков К.В. указывал на высокую диагностическую ценность выявления ВО как предмктора СФФТ. Однако, учитывая тот факт, что подавляющее большинство пациенток обращались к нам, имея на руках ЦЗИ, выполненное в других учреждениях, доля пациенток с предикторами была незначительной. В дальнейшем, учитывая то, что мы стали применять алгоритм УЗ-мониторирования всех МХДА двоен, а выявление предикторов никак не изменяло тактику ведения пациенток, мы отказались от того, чтобы учитывать этот фактор в ведении пациенток со специфическими осложнениями МХДА двойни, и считаем его необязательным.

Давно не подлежит сомнению факт повышенной частоты неспецифических осложнений течения многоплодной беременности на протяжении всех трех триместров по сравнению с одноплодной [150, 248, 330]. Менее очевидна разница между монохориальной и дихориальной двойней в отношении неспецифических осложнений, таких как ранний токсикоз, угроза прерывания и начавшийся выкидыш, анемия беременных, ИЦН, угроза преждевременных родов, преэклампсия, ПИОВ и ПОНРП. Разные авторы по-разному оценивают как частоту этих осложнений в целом, так и при конкретном типе плацентации [129, 139, 260]. В нашем исследовании мы также провели

анализ характера неспецифических осложнений и частоты их встречаемости у пациенток в зависимости не только от типа плацентации, но и от наличия/отсутствия специфических осложнений монохориальной двойни, особенно СФФТ и ССЗРП.

В первом триместре значимо чаще при монохориальном типе плацентации отмечались практически все неспецифические осложнения: токсикоз (37% и 28%), угроза прерывания беременности и начавшийся выкидыш (39% и 25%), анемия беременных (40% и 19%). Это в целом согласуется с данными многочисленных исследований [112, 171, 313, 323].

Однако, при анализе частоты неспецифических осложнений беременности у пациенток с МХДА двойней было показано: частота анемии и раннего токсикоза была значимо выше у пациенток с наличием СО — 44% и 55% соответственно.

Анемия оказалась осложнением, сопровождающим беременных с МХДА двойней и специфическими осложнениями на протяжении всего срока гестации; при этом значимо большим в данной группе было не только абсолютное число наблюдений анемии, но и степень ее тяжести была выше. Из всех пациенток с МХДА двойней доля пациенток с анемией средней и тяжелой степени (55%) была наивысшей именно среди тех, беременность которых сопровождалась специфическими осложнениями. Особенно ярко эта тенденция проявилась у пациенток с СФФТ — практически все пациентки с этим специфическим осложнением страдали от анемии беременных и требовали проведения антианемической терапии.

При анализе течения второго и третьего триместров беременности было выявлено, что несмотря на антианемическую терапию, доля наблюдений этого осложнения не претерпела изменений, но количество средней и особенно тяжелой форм значительно уменьшилось. Тенденцию к упорному рекуррентному течению анемии беременных

ранее отмечали некоторые исследователи [81, 189, 349], однако остается не до конца понятной значимо более высокая частота этой патологии именно при монохориальном типе плацентации.

Интересно отметить также факт значимого падения уровня гемоглобина после инвазивных вмешательств, сопровождающихся амниоредукцией. Механизм этого явления до конца не изучен, хотя факт снижения показателей гемоглобин/гематокрит/альбумин в течение 1-2 суток после значительной амниоредукции отмечен несколькими исследователями [249, 252]. Логичным будет предположить, что снижение внутриматочного давления после амниоредукции приводит к улучшению внутриматочной и внутриплацентарной перфузии, и, таким образом, к увеличению доли ОЦК и белковых компонентов крови, находящейся в каждый момент времени внутри матки, однако данный вопрос представляет больше академический интерес и требует дальнейших исследований.

Частота таких осложнений, как гестационный сахарный диабет, истмико-цервикальная недостаточность и угроза преждевременных родов значимо не различалась у пациенток с разным типом плацентации. Частота встречаемости данных осложнений у пациенток с МХДА двойней не зависела от наличия или отсутствия СО. Очевидно, что частота этих осложнений беременности связана с многоплодием как таковым, и несколько выше характерной для одноплодной беременности, что неоднократно подтверждалось различными исследованиями [23, 24, 114, 123].

Интересно отметить, что в нашей клинике, как учреждении 3-го уровня, достаточно широко применялся вагинальный серкляж мерсиленовой лентой при беременности двойней. Однако в процессе работы остро встал вопрос о допустимости этой процедуры конкретно у пациенток с СФФТ на фоне выраженного многоводия, сопровождающего эту патологию. Однако после того, как две ФЛКА у

пациенток с длиной шейки матки менее 20 мм, без применения серкляжа, завершились самопроизвольными выкидышами на фоне целого плодного пузыря в первые сутки послеоперационного периода, мы всем пациенткам с явлениями ИЦН (длина сомкнутой части шейки матки 20 мм и менее) превентивно накладывали циркулярный шов за 2-3 суток до фетоскопии. Подтверждением правильности выбранной тактики послужили пять пациенток с ИЦН из отдаленных регионов РФ, которым предстояла транспортировка в нашу клинику для проведения ФЛКА. Этим пациенткам нами был рекомендован вагинальный серкляж по месту жительства. После госпитализации и проведения токолитической терапии всем пациенткам была проведена ФЛКА. Течение раннего и отдаленного послеоперационного периода было неосложненным. Беременности у всех этих пациенток завершились не ранее 33 недель гестации рождением живых детей. Таким образом нами была четко определена возможность применения влагалищного серкляжа мерсиленовой лентой в качестве предоперационной подготовки перед выполнением ФЛКА. Этот компонент был нами включен в алгоритм ведения пациенток с СФФТ, требующем оперативного лечения.

По данным многих исследований значимо чаще при многоплодной беременности наблюдается такое серьезное осложнение беременности, как преэклампсия, по данным многих исследований, при этом отмечается преобладание средней и тяжелой форм преэклампсии. В нашем исследовании также выявлена достаточно высокая частота данного осложнения (6-12%%), причем независимо от типа хориальности. Однако следует отметить, что у пациенток со специфическими осложнениями МХДА двойни преэклампсия тяжелой степени наблюдалась чаще, чем без таковых. В целом, наши данные относительно частоты преэклампсии совпали с результатами других исследователей [286, 305, 344].

У пациенток с многоплодием по данным литературы отмечено более частое, чем при одноплодной беременности, начало родов с ПИОВ [289, 351]. В нашем исследовании данное осложнение наблюдалось достаточно часто (33%). Однако мы выявили, казалось бы, парадоксальный факт более редкого (29%) наблюдения ПИОВ при монохориальном типе плацентации. Однако при сравнении внутри пула пациенток с МХДА двойней частота ПИОВ значимо ниже у пациенток со специфическими осложнениями (13%). Основной вклад в это внесли пациентки после инвазивных вмешательств. С одной стороны — у некоторых воды излились в раннем послеоперационном периоде до 22 недель гестации. С другой стороны, эти пациентки в плановом или экстренном порядке родоразreshались в сроки до 35 недель включительно, и, по-видимому, просто не успевали вступить в роды в форме ПИОВ.

Относительно частоты преждевременных родов давно доказанным считается тот факт, что многоплодная беременность любого типа хориальности отличается высокой частотой как угрожающих, так и свершившихся преждевременных родов [44]. В нашем исследовании также подтвердилась эта характерная особенность: частота преждевременных родов составила в группе ДХДА двоен 40%, в группе МХДА двоен в целом этот показатель значимо не отличался и составил 41,5%. Наличие специфических осложнений ожидаемо несколько повысило вероятность завершения беременности преждевременными родами, однако значимого отличия не было выявлено. Это совпадает с литературными данными [44], и, скорее всего, объясняется тем, что беременность МХДА двойней с тяжелыми формами специфических осложнений завершаются до 22 недель гестации. Интереснее отметить тот факт, что при МХДА двойнях, особенно при наличии СО, доля ранних преждевременных родов была значимо больше и составила 17%. Эту особенность отмечали и другие исследователи [7, 133, 233, 304],

объясняя ее применением инвазивных методов лечения специфических осложнений, которые сопровождаются нарушением целостности амниотической оболочки.

В исследуемой нами когорте пациенток частота специфических осложнений составила 46,37%, что гораздо выше литературных данных, особенно в отношении СФФТ [5, 150]. Так, частота СФФТ в нашем исследовании составила 36,74%, что в 2,5-3 раза выше, чем описано во множестве исследований [5, 141, 150, 209, 229, 248]. Такой результат можно объяснить исключительно тем фактом, что наша клиника является учреждением третьего уровня, и пациентки с неосложненным течением МХДА двойни просто не направлялись к нам. Действительно, практически все пациентки с I стадией СФФТ исходно наблюдались в нашей женской консультации. Более редко встречающиеся осложнения показали гораздо меньшее отличие от литературных данных. Например, частота ССЗРП составила 4,6%, СОАП -4,3%, спонтанного САП — 1,1% — это практически совпадает с данными других исследований [112, 150, 160, 179, 212, 313, 323].

В процессе исследования именно вклад СО в перигестационные проблемы вызывал наибольший интерес. Именно в этом компоненте на протяжении всей работы наблюдались существенные изменения как в применяемом оборудовании, так и в методиках инвазивных вмешательств. С накоплением опыта и на основании анализа получаемых данных также изменялись алгоритмы ведения осложненной МХДА двойни.

Достаточно редко встречающийся СОАП тем не менее является серьезным осложнением, способным привести если не к внутриутробной гибели анатомически здорового плода, то к развитию тяжелого порока его сердца — гипертрофии правых отделов сердца и критической коарктации легочного ствола. В литературе имеется значительное количество работ, посвященных этому СО [160, 179, 182, 212, 257, 291].

Общепринятым считается подход, когда инвазивное вмешательство необходимо при предполагаемой массе плода с пороками развития 50% и более, чем плода-«помпы» [179, 182, 291]. Целью инвазивной процедуры при СОАП является прекращение кровообращения у плода с пороками. Достичь этого можно разными путями, мы в своей практике использовали два метода: биполярная коагуляция пуповины под фетоскопическим контролем и лазерная коагуляция дуги аорты плода с акардией под УЗ-контролем. Ожидаемо несколько большую эффективность показала лазерная коагуляция (71%), так как для этого метода необходим единственный прокол тонкой иглой, в отличие от двухпортового доступа при фетоскопической биполярной коагуляции (50% благоприятных исходов). Основной причиной неблагоприятных исходов у обеих методик явился самопроизвольный выкидыш и излитие околоплодных вод в первые сутки послеоперационного периода. В случае, если в течение трех суток после вмешательства беременность не прерывалась, то в дальнейшем она протекала как одноплодная и завершалась у 95% пациенток срочными самопроизвольными родами. Таким образом, нами был подтвержден тот факт, что методом выбора для лечения СОАП является лазерная коагуляция дуги аорты плода с акардией под УЗ-контролем, что согласуется с современными литературными данными [257].

До разработки фетоскопической лазерной хирургии антенатальное лечение СФФТ основывалось на серийной амниоредукции для уменьшения многоводия и риска преждевременных родов [165]. Однако, и краткосрочный, и долгосрочный прогноз после серийной амниоредукции была неудовлетворительным. Перинатальная выживаемость обычно не превышала 50%, а риск нарушения развития нервной системы у выживших детей был крайне высок, до 25% [205, 284]. С внедрением

в практику ФЛКА во множестве исследований было доказано, что для достижения оптимального исхода беременности при развитии СФФТ альтернативы ФЛКА в сочетании с амниоредукцией нет [273]. В нашем исследовании серийная амниоредукция и септотомия применялась исключительно в качестве паллиативных методов лечения, когда по тем или иным причинам выполнение ФЛКА было невозможно [64].

Теоретическое обоснование целесообразности амниоредукции заключается в уменьшении растяжения матки с целью профилактики преждевременных родов и ассоциированных с ними осложнений со стороны новорожденных. Существует мнение, что декомпрессия также улучшает гемодинамику плодов, уменьшая давление на плаценту, что приводит к улучшению кровообращения плода-донора [52, 290]. Метод серийной амниоредукции предполагает чрескожную декомпрессию амниотической полости плода-реципиента под контролем УЗИ, обычно с помощью иглы 18-го или 20-го диаметра. После введения иглы в амниотическую полость реципиента, ее подключают к системе с отрицательным давлением. Процедура завершается после того, как объем околоплодных вод реципиента возвращается к норме по данным УЗИ. Процедуру можно повторять по мере нарастания многоводия или при появлении симптомов. Мы также использовали для амниоредукции эту методику. Амниоредукция считается временной мерой, позволяющей пролонгировать беременность, поскольку никак не влияет на субстрат развития СФФТ. Тем не менее, по данным литературы до 20% пациентов демонстрируют разрешение СФФТ уже после однократной амниоредукции. Это явление известно как парадокс амниоредукции [7, 137]. В нашем исследовании мы не наблюдали ни одного схожего

результата. Основными преимуществами метода являются низкая стоимость, техническая простота и широкая доступность.

Неудовлетворительная эффективность серийной амниоредукции была показана уже достаточно давно. В ходе различных сравнительных исследований серийной амниоредукции выживаемость составила от 37% до 60%, риск неврологических нарушений — от 17% до 33%. [162]. Согласно данным «Международного реестра амниоредукции», в течение 8-летнего периода перинатальная заболеваемость и смертность для 223 беременностей, осложнившихся СФФТ до 28 недель, после активной серийной амниоредукции общая выживаемость близнецов при рождении составила 78%, однако только 60% детей остались живы спустя 4 недели. В трети наблюдений выжил только один из двойни, в 14% — погибли оба. При СФФТ, осложненном антенатальной гибелью одного из плодов, у 67% выживших реципиентов и 75% выживших доноров в возрасте 4 недель отсутствовали неврологические нарушения. В других наблюдениях были зарегистрированы мультикистозная энцефаломалиция, внутрижелудочковые кровоизлияния, почечная недостаточность, спонтанная внутриматочная ампутация стопы, сепсис и бронхолегочная дисплазия [236]. Мы в целом получили похожие данные, родился 61 ребенок (66%) из 46 двоен, средний срок родоразрешения составил 29 нед 2 дня, все родившиеся живыми дети нуждались во втором этапе выхаживания, однако стоит отдельно рассмотреть редкие наблюдения применения амниоредукции, как способа пролонгировать беременность, при расположении плаценты на передней стенке матки, когда не имеется внеплацентарной точки доступа для ФЛКА. При увеличении срока беременности на 2-3 недели у всех пациенток увеличивалась дистанция от внутреннего

зева до нижнего края плаценты и появлялась возможность проведения ФЛКА.

Поскольку фундаментальный принцип лечения СФФТ заключается в прекращении при помощи лазерной коагуляции функционирования сосудистых анастомозов, обеспечивающих обмен крови между плодами, постольку нами постоянно проводились модификации и анализ как методики фетоскопического вмешательства, так и оборудования. Полностью выполненная ФЛКА предполагает, что все сосудистые анастомозы плаценты могут быть идентифицированы и коагулированы, достичь этой цели помогают именно правильное техническое исполнение оптимальной методики при помощи самых современных вариантов оборудования и инструментов.

Для решения сложных инженерных задач применяются определенные приемы, в частности — разделение «условий» задачи на т.н. «управляемые и неуправляемые факторы». Учитывая некую схожесть проблемы ведения беременности МХДА двойней с такой задачей, мы решили применить этот подход в своей работе. В доступной литературе не встретилось исследований, применяющих такой подход. Действительно, влияние на течение монохориальной беременности оказывают множество факторов, как общих для беременности в целом, так и характерных исключительно для многоплодия и типа хориальности. Из всей совокупности факторов первоначально мы попытались выделить те, повлиять на которые невозможно, т.к. они имеют под собой анатомическое основание. К таким факторам мы отнесли прежде всего ангиоархитектонику. Очевидным представляется постулат, что как-либо повлиять на формирование сосудистого дерева плаценты, на локализацию места прикрепления пуповин, разделение площади плаценты между близнецами современная медицина не может. Эти факторы являются уникальными для каждого отдельного наблюдения МХДА беременности. Также к «неуправляемым» факторам

мы отнесли срок манифестации специфических осложнений и скорость их прогрессирования. Эти факторы можно считать «вторичными» по отношению к ангиоархитектонике, так как при анализе полученных нами данных выяснилось, что именно ангиоархитектоника обуславливает как наличие, так и отсутствие специфических осложнений, о чем упоминали многие исследователи [11, 99, 142]. Однако нигде в доступной литературе не встретилось описание такого фактора, как скорость прогрессирования специфических осложнений по стадиям. В основном отмечалась вероятность отсутствия прогрессирования СФФТ выше первой стадии [104, 238, 253].

Любое патологическое состояние организма, и СФФТ, в частности, возможно описать как многофакторный динамический процесс. Многофакторность состоит не только в множестве причин, влияющих на возникновение и развитие процесса, но и в наличии или отсутствии возможности повлиять на каждый отдельный фактор с целью его изменения или исключения. В ходе нашего исследования концептуально мы отталкивались именно от этого постулата, и пришли к разделению всех компонентов СФФТ на две категории: изменяемые (т.е. те, на которые мы можем воздействовать доступными методами) и неизменяемые (которые даны изначально и воздействию не поддаются). Такого подхода в доступной литературе мы не встретили.

К неизменным исходным факторам, по нашему мнению, относятся *расположение плаценты в матке и ангиоархитектоника плаценты*. Эти параметры индивидуальны и являются анатомическими. При этом именно на расположение плаценты радикально невозможно воздействовать.

Количество и качество анастомозов, так же, как и распределение площади плаценты между сосудистыми бассейнами плодов, задается в процессе формирования хориальной пластинки и трансформации ее в плаценту. Воздействовать на этот параметр до момента выполнения фетоскопии также невозможно. Производными от *ангиоархитектоники*

параметрами, по нашему мнению, являются следующие: *срок беременности на момент манифестации СФФТ; скорость прогрессирования* по стадиям; *сочетание СФФТ с другими СО*. Именно возможность воздействия на ангиоархитектонику путем ФЛКА, в отличие от СА, превращает этот параметр в изменяемый.

На все остальные элементы, влияющие на конечный исход беременности, осложненной СФФТ, мы так или иначе можем воздействовать. Это касается и *неспецифических осложнений*, таких как ИЦН, угроза выкидыша, анемия беременных и т.д., методы лечения которых отработаны и указаны во множестве работ и клинических рекомендаций. А также такие изменяемые параметры, как *методика и техника* непосредственно ФЛКА, включая совершенствование оборудования и *периоперационного обеспечения* (логистический фактор).

Влияние «неизменяемого» фактора, а именно *переднего расположения* плаценты достаточно широко представлено в литературе. В основном приводятся данные о неблагоприятном влиянии локализации плаценты на передней стенке матки на исход беременности после ФЛКА [268, 341]. Основываясь на своем опыте, мы можем отметить, что технические сложности при ФЛКА при расположении плаценты на передней стенке связаны, в основном, с тремя следующими моментами: «единственная» точка доступа — возможность введения троакара с интродюсером в очень ограниченной области, так как трансплацентарное введение практически всегда приводит к потере визуализации за счет кровотечения в амниотическую жидкость, а также резко повышает риск отслойки плаценты; расположение зоны анастомозов частично или полностью в амнионе «донора», за амниотической перегородкой, что приводит к выбору между септотомией или риском не визуализировать часть анастомозов. Вероятно, именно из-за стремления избежать перфорации межплодовой

перегородки у 4 пациенток с локализацией анастомозов в амнионе «донора» нами были пропущены мелкие анастомозы, что и привело к развитию пСАП в послеоперационном периоде.

Неблагоприятное влияние переднего расположения плаценты в целом было подтверждено нами в процессе исследования, доля неблагоприятных исходов во всей когорте пациенток, перенесших ФЛКА при локализации плаценты на передней стенке матки составила 39%, при остальных локализациях — 18%. Однако в ходе работы удалось выявить, что нивелировать этот неизменяемый фактор и значительно улучшить исходы при передней локализации плаценты можно воздействием на изменяемые факторы, а именно — *методику и технику* ФЛКА. Таким образом, если на первом этапе исследования у пациенток с передним расположением плаценты неблагоприятно закончилось 42% беременностей, то применение сначала «троакарного» доступа, а позже — переход к использованию гибких пластиковых интродюсеров в совокупности с новой моделью фетоскопа привело к тому, что начиная с 2015 г. уже не отмечено значимых различий в количестве неблагоприятных исходов у пациенток с передней (19%) локализацией плаценты и остальными прооперированными по поводу СФФТ (17%).

Таким образом, нами впервые было показано, что даже такой исходно абсолютно неизменяемый фактор, как *расположение плаценты* на передней стенке матки поддается нивелированию. Даже при редко встречающихся наблюдениях, когда СФФТ манифестирует на ранних сроках беременности и плацента занимает всю площадь передней стенки матки, доступную через переднюю брюшную стенку, нам удавалось улучшить ситуацию и избежать трансплацентарного доступа. Для этого мы использовали тот факт, что «миграция» плаценты в небольших пределах имеет место с увеличением срока гестации, поэтому «вторичный» критерий — высота плаценты от внутреннего зева

рассматривался нами как «условно управляемый», так как удавалось при помощи выполнения амниодренирования пролонгировать беременность на одну-две недели, чтобы появилась точка внеплацентарного доступа в амниотическую полость для проведения ФЛКА. Возможность успешного применения такой тактики имеет огромное значение не только с точки зрения получения точки доступа для ФЛКА. Согласно анализу полученных нами результатов, доля неблагоприятных исходов при выполнении ФЛКА у пациенток с передним расположением плаценты в сроке гестации менее 18 недель составила 48%. Эта вероятность уменьшалась до 31% для беременности 12-21 неделя, и начиная с 22 недель практически не отличалась от вероятности неблагоприятного исхода при локализации плаценты не на передней стенке — 22% и 16% соответственно. Описания данного подхода к ведению пациенток с передней плацентой при СФФТ в доступной литературе нам не встретилось.

Ангиоархитектоника, как основополагающий исходно неизменяемый фактор СФФТ является предметом интереса многих исследователей [99, 142]. В процессе нашего исследования мы пришли к пониманию того, что именно от этого параметра зависят практически все проявления и динамические изменения СО МХДА двойни. Именно ангиоархитектоника влияет на такие вторичные параметры как *срок манифестации* и *скорость прогрессирования* СФФТ по стадиям, наличие *сопутствующей ССЗРП*, и, в конечном итоге, обуславливает исход беременности. Впервые эта проблема была нами подробно рассмотрена с точки зрения перинатальных исходов в 2019 г. [11]. На этом этапе исследования при анализе количества и характера интраоперационно выявленных анастомозов нами была выявлена равнозначность в патогенезе СФФТ между единичными крупными и множественными средними АВ анастомозами. Тогда же была разработана и применена математическая модель для расчета дисбаланса

кровотока между близнецами. Нами было также показано, что вероятность неблагоприятного исхода не зависит от общего количества анастомозов, однако существенно повышается при наличии трех и более крупных АВ анастомозов [11]. Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что прогностически неблагоприятным в отношении перинатальных исходов при СФФТ является наличие более трёх АВ плацентарных анастомозов. АА анастомозы не обладают однозначно протективной ролью, более того, их большое число может усугубляет течение заболевания; ВВ анастомозы не являются определяющим фактором тяжести СФФТ. При проведении ФЛКА необходима оценка всех типов плацентарных анастомозов для прогнозирования перинатальных исходов после внутриутробной коррекции СФФТ.

Хотя точный механизм развития СФФТ окончательно до сих пор неизвестен, исследования плаценты с использованием инъекций цветного красителя значительно улучшили наши знания о МХ плацентах за последнее десятилетие [207, 224]. Как уже было сказано ранее, сосудистые анастомозы в монохориальной плаценте бывают артерио-артериальные (АА), артериовенозные (АВ) и вено-венозные (ВВ). Проведенные нами исследования последов смогли показать взаимосвязь между типом, количеством и диаметром плацентарных анастомозов, и риском развития как СФФТ, так и других специфических осложнений МХДА беременности. Ранее исследователями было показано, что плаценты на фоне развившегося СФФТ имеют значимо меньше АА анастомозов по сравнению с плацентами при неосложненном течении МХДА **двойни** [142, 350]. Считается, что АА анастомозы за счет двунаправленного тока крови, компенсируют возможный дисбаланс в объеме циркулирующей крови между близнецами, вызванный АВ анастомозами, тем самым снижая, но не устраняя полностью риск развития СФФТ. В нашем исследовании этот постулат также был

подтвержден. Мы выявляли АА анастомозы в исследованных плацентах без специфических осложнений практически всегда, однако и в плацентах у пациенток с развившимся СФФТ мы достаточно часто определяли интраоперационно крупные АА анастомозы, однако не более 2. Исключением, подчеркивающим правило, может служить одно наблюдение СФФТ при наличии только 4 крупных АА анастомозов. Можно предположить, что синдром развился исключительно вследствие разности в сократительной способности миокарда у близнецов, таким образом, что у одного из них давление в сосудистом русле практически всегда превышало таковое у второго, а падение ОЦК компенсаторно вызывало усиление сердечной деятельности, формируя таким образом «порочный круг», поддерживающий сформировавшийся синдром. Пациентка была оперирована на достаточно раннем сроке гестации при II стадии СФФТ. Теоретически с увеличением срока гестации можно было предположить регресс синдрома у этой пациентки. Возможно, описанный в литературе «парадокс амниоредукции» [137] наблюдается как раз при таком механизме формирования СФФТ, когда снижение внутриматочного давления резко облегчает ток крови по АА анастомозам и приводит к «выравниванию» ОЦК между близнецами и стойкому регрессу синдрома.

Вполне ожидаемо, такой зависящий от *ангиоархитектоники* параметр, как *срок гестации* на момент ФЛКА показал в нашем исследовании значимое влияние на исходы беременности безотносительно сочетания с другими параметрами. В отличие от *срока гестации*, декларируемое многими авторами [104, 132, 186, 238] ухудшение результатов в зависимости от *стадии* СФФТ на момент ФЛКА в нашем исследовании не подтвердилось. Значимых различий между II, III и IV стадиями по исходам выявлено не было, хотя небольшое число наблюдений IV стадии не позволило однозначно интерпретировать данные, касающиеся именно этой стадии. Также при

анализе фактора *срока гестации* интересной особенностью стало то, что при ранней манифестации СФФТ у всех пациенток наблюдалось малое общее число анастомозов (не более 5), и при этом отсутствовали АА анастомозы большого диаметра. Для ангиоархитектоники при поздней (после 22 недели) манифестации СФФТ было характерно или большое число средних и малых анастомозов (более 10), или небольшое количество анастомозов при отсутствии крупных АА и АВ, но с наличием не менее 2 АВ анастомозов среднего диаметра. Было выявлено, что основное число ФЛКА было выполнено в сроки гестации от 19 до 22 недель. В этой когорте пациенток преобладало наличие от 5 до 9 анастомозов при наличии как минимум одного крупного АВ анастомоза. Это совпадает с данными литературы [207, 224, 350]. Явной взаимосвязи малого срока гестации на момент операции и неблагоприятного исхода ФЛКА нами отмечено не было, тогда как частота положительного исхода при выполнении вмешательства на сроке от 22 до 25 недель значимо возросла. В некоторой степени это можно связать с «формальностью» критерия положительного исхода, а именно — рождением хотя-бы одного живого плода. Учитывая тот факт, что роды в современном акушерстве считаются как раз со срока гестации 22-23 недели, то даже при излитии околоплодных вод в течение первой недели после ФЛКА, как правило рождался минимум один живой плод. Таким образом, правильнее было бы оценивать общие результаты МХДА беременности по критерию «take home baby», и мы также дополнительно применяли этот критерий, хотя в зарубежных работах, касающихся эффективности ФЛКА мы такого подхода не встретили. Применение критерия «take home baby» к пациенткам, подвергшимся ФЛКА после 23 недель, тем не менее, не снизило существенно показатель благоприятных исходов. Таким образом, нами было подчеркнуто ведущее значение в прогнозировании исхода беременности именно такого показателя, как *срок гестации* на момент

ФЛКА. Основываясь на этом постулате на финальном этапе исследования мы предпочитали пролонгировать беременность на 1-2 недели даже если за это время наблюдалось прогрессирование со 2 до III стадии СФФТ. Вопрос пролонгирования при наличии III стадии не рассматривался нами как допустимый.

На заключительном этапе исследования мы также выработали «синтетический» критерий прогнозирования эффективности ФЛКА и неблагоприятного исхода — *скорость прогрессирования СФФТ*. При анализе полученных нами данных было отмечено, что переход с 1 на 2 и со 2 на III стадии происходит у подавляющей части пациенток примерно за 12-14 дней. Однако при анализе той части неблагоприятных исходов, которая заключалась в антенатальной гибели обоих плодов или излитии околоплодных вод в первые сутки после фетоскопии было выявлено, что более половины этих пациенток показали динамику прогрессирования на одну стадию за 6-10 дней. Предположительно это можно связать с тем, что при быстром нарастании многоводия, дисволемии обоих плодов, адаптационные механизмы как матери, так и плодов «не успевают» в достаточной мере проявиться, что в свою очередь при стрессе, которым является ФЛКА с амниодренированием, приводит к дизадаптации и недостаточности кровообращения в системе мать-плацента-плоды, а также стойкому гипертонусу матки, вплоть до излития вод и развития схваток.

Интересно также отметить, что при оценке *ангиоархитектоники* при быстром прогрессировании СФФТ всегда отмечалось отсутствие крупных АА анастомозов, также имелось не менее 2 крупных или среднего диаметра односторонних АВ анастомозов, а общее количество коммуникаций малого диаметра не превышало 3. Таких данных мы также не встретили в изученной литературе. Таким образом, мы склонны считать, что быстрое прогрессирование СФФТ является, наряду с ранней манифестацией, неблагоприятным прогностическим

критерием. Такие пациентки требуют особенно тщательного ведения после выполнения ФЛКА.

Фактором, связанным с *ангиоархитектоникой*, по нашему мнению, является и *сочетание СФФТ с ССЗРП*. В литературных источниках удалось найти работы, посвященные этой проблеме [173, 208, 322], однако акцента на ангиоархитектонику в них сделано не было. В нашем исследовании было показано, что более трети (35,6%) СФФТ сочетается с ССЗРП, причем по нашим данным отмечается явная тенденция нарастания количества таких пациенток. Это, по нашему мнению, достаточно важный фактор, влияющий на вероятность благоприятного исхода беременности в целом. При сочетании СФФТ и ССЗРП операция чаще проводится на формально «более поздних» стадиях СФФТ согласно классификации Квинтеро. Это объясняется тем, что II и III доплерометрические типы ССЗРП по определению [282] сопровождаются нарушениями кровотока в артерии пуповины плода-донора, что и определяется как стадия СФФТ не менее III.

Сочетание ССЗРП и СФФТ по данным литературы неблагоприятно влияет на перинатальные исходы [15, 40, 50, 54, 62, 72, 74, 340]. В нашем исследовании выживаемость доноров при СФФТ+ССЗРП ниже, чем при изолированном СФФТ (72% против 80%), что приводит к снижению выживаемости обоих плодов (35% и 53,2% соответственно). Нами не было выявлено явной закономерности относительно промежутка между операцией и моментом гибели плода с ССЗРП после проведенной фетоскопии, однако часть пациенток была родоразрешена досрочно вне наших клинических учреждений после гибели плода-донора «в интересах плода-реципиента», несмотря на удовлетворительное по данным УЗИ и КТГ состояние плода-реципиента и проведенную при фетоскопии «бихорианизацию» плаценты. Кесарево сечение, проведенное с 27-й по 31-ю неделю беременности, привело к длительному нахождению недоношенных детей в условиях детской

реанимации. Это свидетельствует о недостаточной информированности врачей акушерских стационаров о данной категории осложнений и возможности пролонгирования беременности при условии удовлетворительного состояния оставшегося живого плода. О необходимости централизованной концентрации пациенток с СФФТ для выработки тактики ведения и внедрения технологий телемедицины говорит и Костюков К.В. [18].

Основным патогенетическим механизмом развития ССЗРП при монохориальной двойне принято считать такую особенность *ангиоархитектоники*, как неравномерное распределение сосудистого бассейна плаценты между плодами [326]. Проведенный анализ установил, что у плода с ССЗРП прикрепление пуповины чаще было краевым или оболочечным, что свидетельствует о неравномерности площадей плацент между близнецами. При изучении ангиоархитектоники плацент было выявлено, что в группе СФФТ+ССЗРП часто присутствовали АА-анастомозы, причем в случае интермиттентного кровотока в пуповине донора (3-й доплерометрический тип ССЗРП) крупный АА анастомоз имелся у всех таких пациенток. Эти анастомозы, по нашему мнению, могут обеспечивать компенсаторный кровоток от большего близнеца к меньшему, что приводит к зависимости плода-донора от плода-реципиента для получения питательных веществ. Лазерная коагуляция в стандартном техническом исполнении приводит к окклюзии этих анастомозов, что влечет дальнейшее ограничение в объеме питания плода-донора и вызывает прогрессирование задержки роста или даже антенатальную гибель. Более того, лазерная коагуляция анастомоза вызывает повреждение и некоторого объема окружающей ткани плаценты, и потеря даже небольшой части и без того ограниченной доли плаценты может иметь пагубные последствия для дальнейшего роста и выживания меньшего из близнецов.

Как упоминалось выше, в некоторых работах говорится о том, что АА-анастомозы оказывают протективное действие при СФФТ [11], однако нами было обнаружено, что они не только не способствуют уменьшению частоты СФФТ, но их большое число может приводить к неблагоприятным перинатальным исходам. Нами показано, что снижение выживаемости плодов при наличии АА-анастомозов как раз вызвано тем, что АА-анастомозы чаще выявляются при *сочетании* СФФТ и ССЗРП, а это приводит к более худшим перинатальным исходам.

Полученные в настоящем исследовании показатели выживаемости при сочетании СФФТ с ССЗРП аналогичны тем, о которых сообщалось ранее [173, 340]. Van Winden K.R et al. выявили более низкую выживаемость близнецов-доноров в группе СФФТ+ССЗРП (84% по сравнению с 75%). В исследовании Groene S. G. et al. также были получены аналогичные показатели выживаемости плодов с ССЗРП (72%) по сравнению с изолированным СФФТ (80%). В работе Groene S. G. et al. также как и в нашем исследовании обнаружена более высокая частота встречаемости АА-анастомозов в плацентах двоен при СФФТ+ССЗРП. О более высокой частоте АА-анастомозов при ССЗРП (в отсутствии СФФТ) сообщается и Костюковым К.В. [32]. Автором также было показано влияние задержки роста на частоту выживания двоих плодов, она была значительно ниже у беременных в сочетании СФФТ с ССЗРП — 40,9%, в то время как при его отсутствии данный показатель составлял 60%, $p = 0,04$ [32].

Логистический регрессионный анализ наших данных показал, что мужской пол плодов и оболочное или краевое расположение пуповины у плода-донора являются независимыми факторами риска сниженной перинатальной выживаемости плода-донора. Модификация оперативной техники, предложенная нами на финальном этапе исследования, исключающая коагуляцию анастомозов со стороны плода-донора,

способствует уменьшению повреждения плаценты и сохранению большей площади плаценты у плода с ССЗРП, что приводит к сохранению его питания и позволяет пролонгировать беременность обоими плодами.

Таким образом, в процессе нашей работы удалось достичь улучшения результатов путем воздействия на такие, казалось бы, неуправляемые факторы СО МХДА двойни, как локализация плаценты и ангиоархитектоника. Введение новых критериев оценки процесса развития СО привело к появлению новых подходов к тактике и алгоритмам ведения пациенток с МХДА двойней (см. приложение 1-4)

Как было сказано выше, к «управляемым» факторам мы отнесли следующие: *технический; методический и логистический*.

Под техническим фактором мы понимаем соответствующее оснащение клинического учреждения современным оборудованием, таким как аппараты УЗД экспертного класса, наличие эндоскопической операционной, оснащенной комплектом оборудования и инструментов для проведения фетоскопии и других инвазивных вмешательств. Управление этим фактором заключается в своевременной замене изношенного или устаревшего оборудования и постоянного наличия расходных материалов для возможности в любой момент применить любой современный метод лечения.

Эволюция управления изменяемыми факторами, такими как *техника*, используемая при фетоскопии, *методика* ФЛКА и *периоперационное обеспечение* с момента первого вмешательства достаточно широко отражена в мировой литературе [169, 261, 272, 345], однако акцента именно на эти параметры в исследованиях обычно не делается. В процессе нашей работы мы уделяли этим аспектам отдельное внимание.

Одним из критически важных элементов *техники*, а именно — оборудования, используемого для ФЛКА, несомненно, являются

источник лазерного излучения и фетоскоп. Лазер для коагуляции сосудистых анастомозов плаценты был впервые предложен De Lia et al в 1990 г [216].

Карбоновый (CO_2) лазер (длина волны 1060 нм), который наиболее часто используется в хирургии и гинекологии, сильно поглощается водой. Таким образом, его нельзя использовать в околоплодных водах. Неодимовый Алюминий Итрий Гранатовый (Nd:АИГ)-лазер для коагуляции сосудистых анастомозов плаценты был впервые предложен De Lia et al в 1990 г [216]. Физические характеристики делают его особенно подходящим для использования в амниотической полости и для коагуляции кровеносных сосудов. Излучение Nd:АИГ-лазера (длина волны 970-1060 нм), подведенное бесконтактно через оптоволокно, вызывает коагуляцию белков на глубину 1–2 мм. Этот эффект может быть достигнут при мощности 30 Вт в течение 1–2 секунд. Нужно подчеркнуть, что лишь длина волны (цветоспецифичность) лазера в диапазоне 930-1060 нм облегчает его воздействие на ткань-мишень (ткань, содержащую гемоглобин), сохраняя при этом соседние нормальные ткани. Именно такой хирургический лазер мы использовали практически на протяжении всего исследования. Никаких существенных недостатков не отмечено, однако стоит отметить, что с течением времени из-за износа оборудования приходилось повышать мощность излучения для достижения эффекта коагуляции, что отрицательно сказывалось на оптоволокне. Также повышалось термическое воздействие на околоплодные воды рядом с торцом оптоволокна, что иногда даже приводило к явлению кавитации, потенциально опасному побочному эффекту. В доступной литературе мы не нашли упоминаний об этой особенности Nd:АИГ-лазера.

Большая часть желаемого эффекта, по данным литературы, может быть достигнута при мощности 25–30 Вт, но иногда может потребоваться мощность до 40 Вт, особенно для коагуляции более

крупных кровеносных сосудов. Чем больше кровотоков через сосуд, тем больше он действует как теплоотвод и тем выше трудность в достижении гемостаза. В этот момент возникает парадокс: суммарная энергия, которая необходима для коагуляции сосуда плаценты диаметром более 2 мм таково, что приводит к накоплению тепла, карбонизации ткани и кавитации, что в свою очередь может привести к повреждению сосудистой стенки и кровотечению. Однократно получив на одной из первых операций такой результат, мы разработали технический прием для безопасной коагуляции плацентарных сосудов особо крупного диаметра. Он заключается в том, что коагулирующее воздействие производится сначала сбоку от сосуда, что приводит к некоторому сужению его просвета за счет механического сдавливания соседними коагулированными участками ткани плаценты. Этим достигается локальное уменьшение диаметра сосуда и становится возможной уже его непосредственная коагуляция. Описаний аналогичной техники не встречалось в исследованных литературных источниках.

Диодные лазеры (длина волны 930-980 нм) пришли на смену Nd:АИГ-лазерам как более компактные и менее дорогие. Мы также перешли с 2016 г. на использование диодного лазера, что повысило безопасность и комфортность операций, хотя и не сказалось значимо на результатах вмешательств.

Энергия лазера доставляется в амниотическую полость с помощью кварцевых волокон диаметром 400–600 мкм. Волокна позволяют лучу расходиться на 10–15° после выхода из кончика оголенного волокна, поэтому луч больше не коллимируется. Таким образом, наименьшее пятно возникает на кончике волокна и постоянно увеличивается по мере удаления кончика волокна от мишени. Наконечник волокна обычно помещается в пределах 1 см от сосудов-мишеней для максимального безопасного эффекта. Эндоскопический мониторинг эффекта

коагуляции основан на известных визуальных свойствах белков при различных температурах: при 60–65 °С происходит побледнение сосуда, что свидетельствует об адекватной коагуляции; при 65–90 °С ткань становится бело-серой, что свидетельствует о денатурации белка; при 90–100 °С происходит сморщивание ткани, соответствующее высушиванию ткани; при 100 °С происходит вапоризация и карбонизация тканей. В процессе набора хирургического опыта мы пришли к мнению, что подбирать режим работы лазера необходимо на каждой операции эмпирически, путем постепенного повышения мощности с изначально установленных заведомо субэффективных параметров. Для диодного лазера это составляет обычно 20-25 Ватт, при длительности непрерывного импульса 1-2 сек. Допускать избыточную коагуляцию крайне нежелательно, так как можно не только чрезмерно увеличить степень потери сосудистого бассейна, но и спровоцировать тромбоз окружающих сосудов плаценты или эффект кавитации. Это может привести даже к такому грозному осложнению как отслойка плаценты. Гораздо лучше достигать равномерной локальной коагуляции за несколько сеансов излучения. В современных литературных источниках мы также отметили схожую точку зрения на предпочтительный тип источника лазерного излучения [106, 268, 283].

Знакомство хирурга с технологическими аспектами *эндоскопов* важно для понимания их возможностей и недостатков. Передача изображения от объекта до окуляра может осуществляться тремя основными способами: фиброоптика, твердая стержневая или множественная линза.

Волоконно-оптические эндоскопы используют свойства внутреннего отражения некоторых материалов, таких как стекло, для распространения света по оптоволокну. Для изготовления эндоскопа используется плотно упакованный пучок таких волокон (коллимация). Некоторые волокна используются для передачи света от источника

света, а остальные представляют собой оптические волокна, передающие изображение обратно оператору. В нашем исследовании применялись различные типы эндоскопов. На первом этапе мы имели в своем арсенале волоконные полужесткие минископы 0^0 и жесткие фетоскопы 0^0 и 30^0 для переднего расположения плаценты. Достоинством полужестких эндоскопов являлись два параметра: меньший диаметр и возможность проведения через изогнутый тубус для доступа к плаценте, расположенной на передней стенке. Недостатком этих фетоскопов также являлись два момента: худшее качество изображения и хрупкость при чрезмерном изгибании. Полужесткие эндоскопы применялись нами при малых сроках гестации — до 17 недель, когда диаметр прокола амниотической оболочки важен.

В 1959 г. английский физик Хопкинс сконструировал эндоскоп, в котором воздушные пространства были заменены стеклянными стержнями, а линзы были заменены кольцевыми проставками. Оптический эффект стеклянного стержня заключается в сокращении длины оптического пути, что приводит к более высокому углу апертуры и лучшей светопередаче. От линз можно вообще отказаться, сделав стеклянные стержни с оптическими поверхностями (эндоскоп Panoview), причем такая технология позволяет изготавливать жесткие изогнутые фетоскопы, которые являются универсальными для любой локализации плаценты. Именно такие эндоскопы, обеспечивающие наилучшее доступное изображение, мы применяем с 2018 г. Однако нужно подчеркнуть, что их использование возможно исключительно через гибкий интродюсер, а также более требовательно к опыту хирурга, так как стереотаксис при смещении изогнутого фетоскопа нелинейный, в отличие от «прямой» оптики 0^0 . Упоминаний о такой особенности применения изогнутого фетоскопа в доступной литературе мы не обнаружили.

Длина эндоскопа также имеет большое значение. Поскольку пациентки с СФФТ имеют разную степень многоводия, и доступ к амниотической полости может быть затруднен из-за расположения плаценты, идеальный эндоскоп должен делать доступной для визуализации всю полость матки. Многолетний опыт показал, что длины фетоскопа в 35 см для этого вполне достаточно.

Отнесенный нами к изменяемым *методический* фактор заключается в отработке и применении наиболее современных и прогрессивных методик оперативного лечения. Первая описанная в литературе методика [216] включала в себя выполнение минилапаротомии, наложение кисетного шва в месте введения троакара и жесткий эндоскоп малого диаметра для выполнения фетоскопии. Данную методику мы, конечно же, не применяли, но важным моментом в этой работе было то, что авторы не описали фактический метод идентификации непосредственно сосудистых анастомозов плаценты. Вместо этого сосуды, которые казались «подозрительными» считали анастомозами [215]. Таким образом, данный хирургический метод не давал гарантии разобщения всех сосудистых анастомозов на плаценте.

В 1995 г. Ville et al сообщили о своем опыте фетоскопического лечения СФФТ. Их методика стала следующим шагом в развитии ФЛКА — все сосуды, пересекающие амниотическую перегородку, коагулировались [333]. Предполагалось, что все сосуды, пересекающие межплодовую перегородку образуют анастомозы, что действительно наблюдается у многих пациенток. Однако во множестве других наблюдений было показано, что такие сосуды не образуют анастомозов, и их коагуляция не только бессмысленна, но и несет потенциальную угрозу гибели плода.

Учитывая отсутствие опыта ФЛКА, мы также первоначально использовали такой подход, с 2005 по 2009 было прооперировано 22 пациентки, положительный исход (рождение хотя бы одного живого

ребенка) отмечен у 50%, в связи с этим методика была признана неудовлетворительной и от нее отказались.

В 1998 г. Quintero разработал подход, основанный на точной эндоскопической идентификации сосудистых анастомозов между плодами [271]. Он назвал ее «селективная лазерная коагуляция анастомозов», в отличие от предыдущего «неселективного» метода. Применение этой методики начиная с 2010 г. позволило нам существенно (до 72%) повысить количество положительных исходов.

В 2007 г. Quintero et al описали технику ФЛКА, в которой они коагулировали анастомозы в определенном порядке, основанном на предположении, что в послеоперационном периоде гемодинамические сдвиги, имеющие место в процессе ФЛКА, могут способствовать посфетоскопической гибели плода, особенно донора. Таким образом, Quintero усовершенствовал собственную методику, определив порядок коагуляции сосудов в зависимости от диаметра и типа анастомозов: первыми подлежали коагуляции крупные артериовенозные анастомозы от донора к реципиенту, затем остальные анастомозы большого диаметра и последними — мелкие анастомозы вне зависимости от типа. Методику называли «последовательная селективная коагуляция анастомозов». Результаты значительно улучшились с точки зрения уменьшения количества наблюдений посфетоскопической гибели плода и выживаемости обоих близнецов [267]. В нашем исследовании этот вариант коагуляции применялся с конца 2014 г., но такого значимого улучшения результатов уже достигнуто не было, тем не менее эффективность ФЛКА в среднем составила 78,5%. Таким образом, управление *методическим* фактором в виде поэтапного совершенствования процесса коагуляции, позволило существенно улучшить результаты лечения СФФТ.

После широкого распространения ФЛКА в мире было отмечено увеличение числа наблюдений такого серьезного осложнения, как синдром постфетоскопической анемии-полицитемии (пСАП) [46].

Исследования плаценты после ФЛКА при помощи инъекций красителя показали, что остаточные анастомозы присутствуют в среднем более чем в 30% плацент после фетоскопии [219, 300]. Остаточные анастомозы могут вызвать пСАП или рецидив СФФТ, и эти осложнения часто связаны с тяжелыми исходами как для плода и новорожденного, так и для отдаленных последствий в развитии ребенка [211, 311].

Чтобы свести к минимуму риск остаточных анастомозов при ФЛКА в 2011 г. группой европейских исследователей Chalouhi GE, Salomon L, et al. была предложена дополнительная манипуляция, заключающаяся в коагуляции всего сосудистого экватора [13, 127, 302]. Эта методика заключается в поверхностной линейной коагуляции отрезков плаценты между соседними коагулированными анастомозами. Эта техника была названа «техникой Соломона» по ассоциации с библейской притчей про царя Соломона, который, чтобы определить кто из двух женщин был настоящей матерью, предложил рассечь младенца пополам, после чего истинная мать умоляла, чтобы ребенок был предан сопернице. Это модификация селективной лазерной техники, при которой лазером проводится линия от одного края плаценты к другому, следующему по сосудистому экватору, соединяющему анастомозы, предварительно коагулированные селективным методом. Эффект представляет собой функциональную «дихорионизацию» плаценты. Исследование Salomon et al., сравнивающее стандартную селективную ФЛКА и ФЛКА в сочетании с методикой Соломон, показало значительное снижение пСАП и рецидивов СФФТ от 16% и 7% при селективной методике до 3% и 1% по методике Соломона соответственно [301].

Дальнейшие исследования других авторов выявили, что методика Соломон действительно снижает риск остаточных анастомозов, но не исключает их полностью, даже если процедура записана как завершенная полностью. Поэтому Slaghekke F. et al. (2014) пришли к выводу, что тщательное наблюдение за беременностью остается важным и после применения методики Соломон [300].

Мы также взяли на вооружение эту методику с 2015 г., однако после первоначального энтузиазма существенно ограничили его применение у пациенток со сроком беременности менее 20 недель не только по причине того, что в некоторых ситуациях технически невозможно выполнить данную процедуру, но и получив неудовлетворительные результаты (внезапную гибель обоих плодов в течение часа после ФЛКА, протекавшей абсолютно штатно). Послуживший причиной неблагоприятного исхода тромбоз сосудов плаценты, выявленный при микроскопическом исследовании последа, по нашему мнению, был спровоцирован именно линейной коагуляцией по сосудистому экватору, площадь которой в малом сроке гестации относительно существенна в сравнении с общей массой плацентарной ткани. В мировой литературе последние годы вопрос обязательного применения методики «Соломон» также является дискуссионным [201, 276, 318] и многие исследователи справедливо указывают на тот факт, что «выключается» некоторый объем нормально функционирующей ткани плаценты. По нашему мнению, применять или нет эту методику должен решать оперирующий хирург с учетом индивидуальных особенностей каждой конкретной пациентки. Однозначно рекомендовать выполнение этой процедуры нельзя.

К *методическому* же фактору можно отнести и способ проведения фетоскопа в амниотическую полость. Как было упомянуто выше, De Lia et al в 1990 г [216] использовали минилапаротомию для обеспечения доступа фетоскопом в полость матки. Однако достаточно быстро от этой

техники отказались, перейдя к пункционному чрескожному доступу. Для этого фетоскопы оснащались съемным тубусом, в котором размещался острый мандрен, обеспечивающий прокол тканей на пути в амнион реципиента. После введения мандрен извлекался, а на его место фиксировался фетоскоп. Недостатком такой методики является повышенная вероятность отслаивания амниотической оболочки от стенки матки в месте введения за счет постоянного трения при движении фетоскопа в процессе идентификации и коагуляции анастомозов. По такой методике мы выполняли ФЛКА с начала исследования до 2009 г., пока в нашем арсенале не появились троакары соответствующего диаметра. При таком варианте техники фетоскоп смещается внутри троакара, а сам троакар не двигается в миометрии, что резко снижает вероятность послеоперационного подтекания околоплодных вод. Переход к троакарному типу доступа для выполнения ФЛКА значительно снизил частоту такого осложнения, как подтекание или излитие околоплодных вод в раннем послеоперационном периоде. Это позволило улучшить и результаты в целом. В доступной литературе обычно крайне мало внимания уделяется подробному описанию технических аспектов ФЛКА, однако данное преимущество троакарной методики введения фетоскопа также отмечено [265]. Однако данная техника также имеет ряд недостатков. Металлический троакар не предусматривает работу лазера внутри просвета, так как металл при этом моментально нагревается, термически повреждая миометрий. Диаметр троакара для 30⁰ фетоскопа с системой изгиба лазерного оптоволоконка достаточно велик — 4,7 мм, что повышает риск подтекания околоплодных вод после фетоскопии. Поэтому с 2015 г. мы, как и подавляющее большинство современных авторов, используем гибкий пластиковый интродюсер, который позволяет при расположении плаценты на передней стенке матки не только использовать изогнутый фетоскоп, но и применять коагуляцию

изнутри просвета интродюсера. Диаметр интродюсера 11 Fr (3,66 мм) значительно меньше троакара для «передней плаценты» (4,7 мм). Переход к такой технике доступа позволил нам еще немного улучшить общую результативность наших операций — 84,6% благоприятных исходов за последние 5 лет исследования. Таким образом, оптимальным способом доступа для ФЛКА на современном этапе, по нашему мнению, является использование гибких интродюсеров соответствующего диаметра.

В доступной литературе часто проводится анализ влияния стадии СФФТ на исход ФЛКА [104, 132, 186, 238, 253]. Мы также исследовали этот параметр, как изолировано, так и в сочетании со сроком гестации. При анализе влияния на исход МХДА беременности после ФЛКА нами не было выявлено значимых различий между II и III стадиями, относительно IV стадии СФФТ можно отметить снижение доли благоприятных исходов, однако недостаточно большое число наблюдений IV стадии не позволяет однозначно судить о вкладе этого параметра в вероятность неблагоприятного исхода. Тем не менее, именно при IV стадии достаточно часто в постнатальном периоде новорожденные имели как органические, так и функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы и почек.

При добавлении в аналитические расчеты такого параметра, как срок гестации на момент ФЛКА было выявлено, что как для II, так и для III стадий доля благоприятных исходов повышалась при увеличении срока гестации. Это представляется нам достаточно логичным, и в финальной части своего исследования мы в ситуации выявления II стадии СФФТ при сроке гестации менее 17 недель старались пролонгировать беременность как минимум на 1–2 недели, в зависимости от скорости прогрессирования синдрома. В изученной литературе мы не нашли такого подхода к ведению МХДА беременности, осложненной СФФТ.

Управление такими изменяемыми факторами, как *методика* коагуляции и доступа помимо прочего позволяет уменьшить количество осложнений ФЛКА. К ожидаемым интраоперационным осложнениям, помимо вышеупомянутого кровотечения из плацентарных сосудов относится септотомия — перфорация или разрыв межплодовой перегородки. Мы также не избежали этой проблемы. В ходе нашей работы частота септостомии во время ФЛКА, выполняемой по поводу СФФТ составила 8,2%. В исследовании Barbosa M.M. et al. сообщается, о достаточно высокой частоте септостомии после ФЛКА — 25% [101]. По мнению других авторов перфорация внутриматочной перегородки возникает в 1,6-20,0% всех фетоскопий, выполненных по поводу СФФТ [68, 138, 167, 213, 262].

Септотомия приводит к повышенному риску развития неблагоприятных перинатальных исходов: более раннему родоразрешению, большей частоте преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) и, как следствие, более низкой выживаемости плода/ов. При септостомии во время ФЛКА возможно возникновение коллизии пуповин в послеоперационном периоде — осложнения, характеризующегося повышенными антенатальными потерями. В нашем исследовании коллизия пуповин наблюдалась только в группе септостомии, и частота этого осложнения в данной группе составила 10,5% и. Развитие данного осложнения привело к внутриутробной гибели 3 из 4 плодов. В других исследованиях указывается, что данное осложнение развивается у 16,6% [213], 12,0% [262] и 26,9% [167] пациенток, у которых фетоскопия привела к перфорации межплодовой перегородки. Все авторы сходятся во мнении, что риск неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с СФФТ, постфетоскопической септостомией и коллизией пуповин плодов чрезвычайно высок.

Наиболее неблагоприятные перинатальные исходы, вследствие ПИОВ, наблюдались после септостомий, возникших при перфорации межплодовой перегородки в момент введения троакара/интродюсера. Причем у всех пациенток, у которых возникло это осложнение, плацента была локализована по передней стенке матки. О неизбежности септостомии из-за крайне ограниченного выбора места для введения троакара при некоторых локализациях плаценты по передней стенке матки сообщается и в исследовании Li W-F et al. [213]. Несколько уменьшить частоту непреднамеренных септостомий, связанных с коагуляцией фето-фетальных анастомозов, расположенных в амнионе донора, в последние годы стало возможным за счет использования при передней локализации плаценты изогнутого жесткого фетоскопа конструкции Jan Deprest, проводимого через гибкий пластиковый интродюсер, так как он имеет меньший диаметр по сравнению с жестким фетоскопом 30⁰ и системой изгиба оптоволокну, а также позволяет производить коагуляцию изнутри интродюсера. Однако применение нового оборудования не снизило частоту септостомий, возникших при введении троакара. Порта для фетоскопа (троакар/интродюсер)

Избежать случайного механического надрыва перегородки концом лазерного волокна возможно при соблюдении осторожности в момент первичного осмотра интраамниального пространства, что достигается опытом хирурга. О снижении частоты послеоперационных осложнений с 64,3% до 52,4% (в том числе и септостомий) вследствие накопления опыта проведения фетоскопических операций сообщается и в статье Гладковой К.А. и Костюкова К.В [18]. Мы считаем, что тщательный выбор места введения троакара для ФЛКА, с обязательным ультразвуковым контролем межплодовой перегородки, являются необходимыми условиями для предотвращения септостомии во время введения троакара. Однако иногда при расположении плаценты на

передней стенке матки альтернативой при введении троакара/интродюсера является только трансплацентарный доступ, что является неприемлемым.

Наш опыт проведения более 200 фетоскопических операций при СФФТ позволил выявить основные причины возникновения непреднамеренной септостомии, к которым относится перфорация межплодовой перегородки в момент введения троакара, лазерная коагуляция через перегородку анастомозов, расположенных в амнионе донора, а также механический надрыв перегородки концом лазерного оптоволокну. Проведенный логистический регрессионный анализ установил, что риск септостомии многократно увеличивается при локализации анастомозов в амнионе донора и близком расположении пуповин вне зависимости от локализации плаценты, срока гестации и стадии СФФТ. Однако, по нашему мнению, при локализации анастомозов, особенно крупного диаметра, далеко за перегородкой в амнионе донора вынужденная минимальная септостомия для доступа в амнион донора является оправданной. Так как альтернативой этому может являться только неселективная коагуляция, от которой все ведущие клиники давно отказались.

Учитывая, что септостомия при ФЛКА связана с более низкой выживаемостью плода/ов и более неблагоприятными перинатальными исходами, мы также, как и другие авторы, занимающиеся исследованием данной проблемы, считаем, что выполнении септостомии как метода лечения СФФТ не рекомендуется [167, 213, 262].

Как было упомянуто выше, к ожидаемым осложнениям ФЛКА относится пСАП, в понимании механизма развития которого также сыграло важную роль исследование последа путем инъекций красителя в сосуды пуповин [220]. Как и СФФТ, САП возникает из-за несбалансированного кровотока через плацентарные анастомозы. Однако, поскольку САП характеризуется наличием только очень мелких

анастомозов, трансфузия при этом синдроме намного медленнее, что дает время для активации гемодинамических компенсаторных механизмов и у обоих плодов ОЦК остается в пределах нормоволемии. Таким образом, кардинальное различие между СФФТ и САП — это отсутствие выраженного маловодия/многоводия при САП [121, 298]. Поэтому САП можно диагностировать и стадировать антенатально исключительно путем измерения пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии у обоих близнецов. В недавнем исследовании было показано, что разница в ПСК в СМА между донором и реципиентом является наиболее точным предиктором спонтанного САП с высокой чувствительностью (83%) и специфичностью (100%). На основании этих результатов была предложена новая система антенатальной классификации с использованием разницы ПСК в СМА $> 0,5$ х кратность медианы (MoM) в качестве критерия для САП 1-й стадии. [318]. В своей работе мы также использовали этот подход в диагностике и подтвердили высокую диагностическую ценность данной методики.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что САП может возникать как спонтанно (3–5% МХДА беременностей) или после ФЛКА по поводу СФФТ [121]. В нашем исследовании также наблюдались оба варианта, частота как спонтанного (3,1%), так и постфетоскопического (8,4%) САП совпали с данными литературы. [300]. Рассматривая ретроспективно собственные наблюдения пСАП, теоретически можно предположить, что применение методики Соломон могло бы предотвратить развитие осложнения и улучшить перинатальные исходы, как декларируется многими исследователями [91, 100, 161, 300]. В то же время некоторые авторы придерживаются мнения, что правильно выполненная последовательная селективная лазерная коагуляция имеет чуть лучшие перинатальные исходы, чем методика Соломон, вследствие избежания неоправданной коагуляции плацентарной ткани [91, 268, 341]. Мы тоже склоняемся к этой точке зрения, так как из 13

наблюдений пСАП у одной из пациенток методика Соломон была выполнена, что, однако, не предотвратило развитие осложнения.

Отдельного рассмотрения при любых инвазивных методах лечения традиционно заслуживают осложнения, связанные с вмешательством. Наиболее неблагоприятными осложнениями после лазерной хирургии являются внутриутробная гибель плода/ов и излитие околоплодных вод [242, 345]. В исследованиях, которые посвящены времени наступления гибели плода после ФЛКА, отмечается, что это происходит от 13 до 33% случаев. В некоторых работах сообщается о более высоком риске внутриутробной гибели плода — донора, чем реципиента [132, 197, 308, 321]. Несмотря на то, что срок беременности в момент родоразрешения для СФФТ стал значительно выше с момента начала применения ФЛКА, в подавляющем большинстве исследований отмечается, что средний гестационный возраст при рождении составляет около 32 недель [53, 71, 181]. Тот факт, что дети с СФФТ все еще рождаются недоношенными, связан в основном из-за ПИОВ после лазерной хирургии. Ятрогенное ПИОВ возникает по данным разных авторов до 30% случаев [105, 233]. В нашем исследовании ПИОВ наблюдалось у 13% пациенток. Материнские осложнения ФЛКА также не всегда упоминаются авторами, но, по-видимому, их частота составляет до 5%, включая боли в животе после излития околоплодных вод в брюшную полость, хориоамнионит, кровотечение, «зеркальный синдром» и отслойку плаценты [37, 242]. Мы в своем исследовании получили примерно такую же частоту, если суммировать все осложнения, причем тщательный анализ не выявил каких-либо факторов, способных существенно повлиять на снижение этого показателя.

Несомненно, основной целью правильного ведения любой беременности является достижение так называемых «take-come baby», т.е. новорожденных, которые могли быть выписаны после родов ввиду отсутствия выявленных нарушений со стороны каких-либо органов и

систем. Мы также оценивали полученные результаты по этому критерию. У пациенток с СФФТ их доля составила 20%, САП — 21%, ССЗРП — 53%, в то время как у пациенток контрольной группы — 88,9%, что было достоверно выше ($p < 0,001$).

Доля детей, рожденных живыми после МХДА беременности со специфическими осложнениями, практически здоровых или с минимальными отклонениями к возрасту 1 года составила 84,8%, к 3 годам — 89,6%. Инвалидность имели в 1 год 1,5%) детей, в 3 года — 1%. В контрольной группе инвалидность по неврологическим заболеваниям имели 0,8%. Полученные нами данные в целом согласуются с таковыми, приведенными в работе Loprìore et al. [221]. Четко прослеживается превалирование неврологических заболеваний в общей структуре осложнений течения неонатального и раннего детского периодов. В свою очередь среди них на первом месте по тяжести стоит детский церебральный паралич. Другим распространенным осложнением является эпилепсия, также занимающее одно из первых мест среди неврологической патологии. Кроме того, следует упомянуть органические поражения ЦНС, гидроцефалию, кисты и внутрижелудочковые кровоизлияния, зарегистрированные в данной работе и описываемые многими авторами [161, 162, 221]. Упомянутые нарушения не всегда сопровождаются развитием неврологической симптоматики и могут являться случайной находкой при проведении МРТ и/или ультразвукового исследования головного мозга.

Столь высокая частота развития патологии ЦНС может быть связана с тем, что дети от беременности, осложнившейся СФФТ в большинстве случаев рождаются недоношенными, на более ранних сроках, чем при неосложнённой МХБА двойне [161]. Помимо этого, нельзя не учитывать тот факт, что нарушения связаны с вызванными патофизиологическими механизмами СФФТ, который вносит значительный вклад в высокие показатели неврологической

заболеваемости [250]. Поражения нервной системы могут быть спровоцированы состоянием гипоксии, которое сопровождается синдромом фето-фетальной трансфузии [250].

Следующие по частоте в общей структуре заболеваемости — патология сердечно-сосудистой системы и ретинопатия недоношенных. Значения, полученные в работе, совпадают с приведенными в литературе [73, 218]. Специфические сердечно-сосудистые осложнения — гипертрофия миокарда и дилатация желудочков, с функциональным стенозом клапана легочной артерии и аортального клапана, трикуспидальной недостаточностью — вызваны гемодинамическим дисбалансом, наблюдаемым при СФФТ. В связи с тем, что многие авторы подчеркивают возможность регресса указанных заболеваний с возрастом, следует продолжить наблюдение за данной группой детей [181].

Высокая встречаемость ретинопатии недоношенных, с большой долей тяжелых нарушений, потребовавших проведения оперативного вмешательства, связана во многом с малым гестационным возрастом детей при рождении. Недоношенность как таковая является фактором риска развития указанной патологии органов зрения [178, 352].

Поскольку большинство выживших после СФФТ рождаются преждевременно, то эти новорожденные подвержены повышенному риску заболеваемости, связанной с недоношенностью, включая респираторные заболевания, некротический энтероколит, ретинопатию недоношенных и церебральные повреждения [178, 222]. Кроме того, специфические неонатальные осложнения, связанные с СФФТ, включают сердечно-сосудистую заболеваемость, почечную недостаточность и гематологические нарушения [222, 330, 343]. Риск врожденных пороков сердца по данным литературы увеличивается в 12 раз у выживших после СФФТ по сравнению с одноплодной беременностью. Это связано с тяжелой гемодинамической

нестабильностью плода, что приводит к нарушению развития сердца во внутриутробном периоде [164]. Хотя внутриутробно функциональные и/или структурные аномалии сердца несколько исправляются после успешной ФЛКА, они могут сохраняться после рождения и иногда требуют вмешательства. Сердечно-сосудистые осложнения в основном наблюдаются у близнецов-реципиентов и включают в себя: артериальную гипертензию, кардиомиопатия, коарктацию легочного ствола (которая затрагивает около 4% реципиентов при рождении) и персистирующую легочную гипертензию новорожденных [164, 235]. Однако у доноров может быть повышен риск коарктации аорты, возможно, из-за снижения интенсивности кровотока, вызванного гиповолемией [118].

Самым тяжелым нелетальным осложнением СФФТ для оставшегося в живых одного плода является поражение коры головного мозга, так как это может иметь глубокие и пожизненные последствия для таких младенцев. Риск самый высокий для выжившего после внутриутробной гибели второго плода, которая может вызвать тяжелую гиповолемию и анемию из-за острого оттока крови по нетромбированным анастомозам от выжившего плода к погибшему [90, 184, 199]. ФЛКА, выполненная до гибели плода, играет роль защиты головного мозга, при условии, что операция является полностью завершенной, оставшихся некоагулированными анастомозов не было. Количество таких тяжелых ишемических поражений головного мозга при СФФТ значительно снизилось после введения ФЛКА в практику. По данным разных авторов их частота колеблется в настоящее время от 2 до 18% [130, 196, 202, 205, 227, 264, 290, 307, 308, 327]. В нашем исследовании число таких наблюдений составило 0,5% (пятеро детей с тяжелой формой ДЦП за период с 2005 по 2020 год [10]).

В литературе обсуждались различные факторы, объясняющие уменьшение количества тяжелых поражений головного мозга, включая

улучшение лазерной техники и эффект кривой обучения, однако обе эти причины связаны с уменьшением остаточных анастомозов. В большом исследовании из 1023 МХДА двоен с СФФТ, было показано, что пСАП и рецидив СФФТ после ФЛКА были вызваны остаточными анастомозами, и значительно повышали риск повреждения головного мозга [56, 207, 311]. В нашей работе было одно наблюдение, когда наличие резидуального анастомоза, приведшего к рецидиву СФФТ было доказано на повторной ФЛКА, выполненной через 8 дней после первой фетоскопии. Был коагулирован 1 АВ анастомоз среднего диаметра. Данная беременность завершилась рождением одного живого плода в сроке 34 недели гестации. Второй плод погиб антенатально на 2 сутки после повторной операции.

В литературе описано несколько видов повреждений головного мозга при СФФТ, включая (кистозную) перивентрикулярную лейкомаляцию (ПВЛ), внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), постгеморрагическую дилатацию желудочков, церебральную атрофию и артериальный ишемический инсульт. В последнее десятилетие применение МРТ головного мозга плода и новорожденного пролило больше света на аномалии головного мозга, обнаруживаемые при СФФТ. В нескольких исследованиях сообщалось о дополнительных данных, получаемых при МРТ по сравнению с УЗИ, включая полимикрогирию и другие миграционные нарушения, синовенозный тромбоз и др. тонкое и/или диффузное повреждение белого вещества [95, 172, 241, 264, 275, 311]. Доноры и реципиенты в равной степени страдают от повреждений головного мозга, хотя возникновение церебрального артериального инсульта, по-видимому, специфический риск для реципиентов [278, 307, 311]. Церебральная патология, о которой сообщают разные группы исследователей, имеет довольно широкий спектр. Это связано с различными методами выявления повреждения мозговой ткани, различиями по времени постановки

диагноза от момента рождения, а также с тем фактом, что немногие клиники выполняют рутинное УЗ-сканирование головного мозга у всех новорожденных, выживших после ФЛКА.

Недоношенность по-прежнему является скорее правилом, чем исключением для детей, родившихся от МХДА беременности, сопровождавшейся СО, что делает выживших также склонными к постнатальному повреждению головного мозга, связанному с (крайней) недоношенностью, особенно ВЖК и ПВЛ. Недоношенность и низкий вес при рождении (вес при рождении, как известно, сильно коррелирует с гестационным возрастом), как было показано многими исследователями, являются самыми важными факторами риска возникновения тяжелых повреждений головного мозга у лиц, перенесших ФЛКА [307, 327]. Снижение числа тяжелых недоношенных при СО МХДА двойни может гипотетически достигаться за счет снижения риска ПИОВ и внутриутробного инфицирования путем дальнейшего технического усовершенствования фетоскопической хирургии (например, путем разработки фетоскопических инструментов меньшего диаметра).

Помимо послеродового повреждения мозга, вызванного недоношенностью, при СО МХДА двойни по сравнению с ДХДА гораздо чаще наблюдаются и антенатально возникающие церебральные поражения, связанные с тяжелыми гемодинамическими нарушениями во время беременности [307]. Наше исследование также выявило этот факт относительно нетяжелых форм церебральных нарушений. Однако число тяжелых патологий головного мозга было небольшим, что не позволило достоверно судить о такой разнице между МХДА и ДХДА двойнями именно в отношении тяжелых форм церебральных повреждений.

Считается, что антенатальное повреждение ЦНС чаще отмечается у доноров. Большинство исследователей предполагают, что в основном это связано со снижением мозговой перфузии в результате гиповолемии

и эритроцитопении, что в свою очередь, приводит к гипоксическим ишемическим инсультам. Исключением могут служить реципиенты при САП, где основным повреждающим фактором предполагается полицитемия и повышенная вязкость с последующим сосудистым сгущением [50, 150, 225, 247, 319, 320].

Учитывая остающийся риск церебральной травмы для выживших после ФЛКА, в современной литературе настоятельно рекомендуется использовать стандартизированные протоколы антенатальной и постнатальной визуализации головного мозга с целью точно оценить происхождение, время и тип повреждения. МРТ также может играть большую роль в определении черепно-мозговой травмы в будущем. Повышение осведомленности неонатологов и педиатров о повышенном риске может улучшить состояние новорожденных и педиатрической помощи этим детям. В результате нашего исследования мы также пришли к этому мнению. Подтверждением такого подхода служит снижение как смертности, так и заболеваемости новорожденных и младенцев с внедрением промежуточных результатов в виде алгоритмов, включающих помимо акушерской части и неонатальную, в том числе и второй этап выхаживания. Основанием для разработки таких алгоритмов являлись данные о долгосрочных исходах развития нервной системы у большой группы выживших после ФЛКА, до возраста 5 лет.

Несомненно, конечной целью фетальной терапии должно быть выживание без нарушения развития нервной системы. Особенно на современном этапе, когда показатели выживаемости и краткосрочные результаты значительно улучшились, долгосрочное последующее наблюдение за выжившими имеет важное значение для того, чтобы оценить, достигнута ли эта цель [197, 280]. Тяжелая нейродисфункция большинством исследователей определяется как минимум при наличии одного из следующих состояний: детский церебральный паралич (ДЦП),

тяжелая задержка моторного и/или когнитивного развития, двусторонняя слепота или глухота, требующая усиление слуховыми аппаратами. Выявление НД требует тщательного катамнестического наблюдения, которое включает физическое и неврологическое обследование, а также оценку когнитивного и двигательного развития. Психомоторное развитие оценивают с помощью стандартных тестов для развития младенцев и детей младшего возраста. Однако несколько исследования опирались на возраст и результаты опроса родителей. Анкетирование зарекомендовало себя как хороший инструмент для выявления младенцев с тяжелой задержкой в возрасте 24 месяцев, которые требуют неврологического наблюдения или вмешательства, но родители не могут предоставить подробную информацию, полученную в результате личных тестов развития, проведенных обученными специалистами [166]. Мы также использовали метод анкетирования родителей для этих целей и получили вполне адекватный материал для статистической обработки. На протяжении исследования нами было отмечено параллельно с улучшением выживаемости и улучшение показателей здоровья детей за период 1, 3 и 5 лет после рождения. Стоит особо подчеркнуть, что все дети, родившиеся за последние 5 лет исследования, относились к основной группе здоровья и посещали детские дошкольные учреждения общего профиля.

В публикациях последнего десятилетия отмечается, что частота тяжелых НД и ДЦП снизилась. Объяснить это могут различными факторами, в том числе появление четких алгоритмов наблюдения за МХ беременностью, приобретением хирургического опыта ФЛКА, повышением понимания патогенеза повреждений ЦНС и улучшенные стратегии ухода за новорожденными СО МХДА двойни [223, 313]. Мы также разработали алгоритм сопровождения МХДА двойни с учетом факторов наличия или отсутствия СО, применения инвазивных методов лечения, особенностей новорожденных после такой беременности. В

результате мы пришли к мнению, что оптимального результата можно достичь именно путем комплексной интеграции в единый алгоритм всех этапов, включая постнатальный вплоть до возраста 5 лет.

В целом можно сказать, что подходы к ведению МХДА двойни, осложненной СФФТ значительно эволюционировало в 21-м веке. Исследования ангиоархитектоники при помощи инъекций красителя в сосуды послеродовой плаценты улучшили понимание патофизиологии плаценты [11]. Фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов общепризнанно является патогномичным методом лечения СФФТ, и многие успехи были достигнуты за прошедшие десятилетия. Было доказано, что лазерная хирургия с использованием техники последовательной селективной коагуляции снижает риск пСАП и рецидива СФФТ. Достижения в антенатальном ведении МХДА двоен привели к улучшению выживаемости, увеличению гестационного возраста при рождении, снижению частоты неонатальных повреждений головного мозга и тяжелых форм ДЦП. Тем не менее, хотя исходы МХДА беременностей значительно улучшились по сравнению с прошлым, возможности для дальнейшего прогресса, безусловно, все еще существуют. Например, к ближайшим целям в области лечения СФФТ относятся такие требования, как своевременная постановка диагноза вне зависимости от уровня медицинского учреждения, своевременное направление на консультацию в профильную клинику, точный прогноз развития синдрома с последующим лечением с минимальными осложнениями. Необходимо достичь быстрой нормализации гемодинамического дисбаланса, сводя к минимуму любое повреждение плода, не увеличивая риск преждевременного разрыва амниотической оболочки и недоношенности. Конечная цель для каждого наблюдения МХДА беременности — рождение двух здоровых новорожденных как можно ближе к доношенному сроку с нормальным долгосрочным когнитивным и моторным развитием. Еще достаточно многое предстоит

сделать, прежде чем эти цели полностью будут достигнуты. Возможно, улучшение технологий откроет новые подходы в лечении специфических осложнений МХДА двойни. Например, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (ФУЗ-абляция) — неинвазивный метод, который можно использовать для коагуляции анастомозов и, следовательно, перспективен для лечения СФФТ в будущем [2]. Хотя в литературе и сообщалось о некотором предварительном опыте применения ФУЗ-абляции как на животных, так и на людях в случае такого СО, как САП, безопасность и эффективность этого метода при СФФТ еще предстоит установить [291, 293]. Технологические инновации могут еще больше улучшить визуализацию и доступность сосудов во время лазерных процедур. Дальнейшее развитие приборостроения, направленное на минимизацию риска преждевременного излития околоплодных вод после фетоскопии, является еще одним важным направлением исследований в будущем, которые помогут продлить беременность более 32 недель и тем самым свести к минимуму риски, связанные с преждевременными родами. Также и дальнейшее совершенствование лазерного оборудования с целью получения максимального коагулирующего эффекта при минимальных мощностях излучения, безусловно, может способствовать улучшению перинатальных исходов.

Что касается неонатальных исходов у выживших после СО, и в частности — СФФТ, то проведение МРТ плода смогли пролить больше света на сроки и механизмы повреждения головного мозга плода при СФФТ, однако исследования, которые связывают пренатальные результаты МРТ с долгосрочным развитием нервной системы, все еще отсутствуют. Знания о долгосрочном развитии в возрасте старше 2 лет также достаточно ограничено, особенно в отношении потенциальных факторов риска неблагоприятного исхода и легких нарушений развития нервной системы. На наш взгляд, лечение плода в утробе матери

сопряжено с ответственностью обеспечения тщательного и долгосрочного наблюдения за выжившими по крайней мере до школьного возраста, чтобы гарантировать, что они будут получать необходимую им помощь, если им это потребуется. Долгосрочные последующие исследования необходимы для непрерывной оценки результатов фетальной терапии при МХДА беременности, сопровождающейся СО, а также для облегчения доказательного консультирования будущих родителей. Тяжелые гемодинамические изменения плода при СФФТ могут нарушать развитие сердца, приводя как к функциональным, так и к структурным нарушениям. Исследования этой проблемы все еще очень ограничены по количеству, но они необходимы для определения необходимости кардиологического скрининга и долгосрочного мониторинга у выживших после СФФТ, а также для консультирования родителей о прогнозах развития их детей.

По нашему мнению, самым важным вопросом, который необходимо решить в РФ, является необходимость централизации лечения СО МХДА беременности в специализированных клинических учреждениях высокоэффективной перинатальной медицины. Централизация имеет жизненно важное значение для повышения качества оказания медицинской помощи в области таких высокотехнологичных процедур, как фетоскопическая лазерная хирургия [144]. По нашему мнению, наилучшие результаты по показателям здоровья и социальной адаптации детей из МХДА двоен, осложненных СО, были нами достигнуты на последнем пятилетнем этапе работы именно у тех пациенток, которые наблюдались в нашем клиническом учреждении на всем протяжении времени, начиная с этапа прегравидарной подготовки или программ ВРТ, и заканчивая наблюдением и реабилитацией новорожденных в отделении катамнестического наблюдения нашего центра.

Таким образом, исходя из результатов нашего исследования, наилучший результат может быть обеспечен только в узкоспециализированных центрах со специализированными и опытными междисциплинарными командами, в идеале включающие перинатологов, фетальных хирургов, неонатологов и медицинских психологов.

ВЫВОДЫ

1. Беременность двойней и монохориальным типом плацентации характеризуется значимо большим (в 4 раза) числом неблагоприятных перинатальных исходов по сравнению с дихориальным типом плацентации. Сроки родоразрешения составляют для ДХДА – 37 недель, МХДА – 35 недель, что приводит к более частой госпитализации новорожденных из МХДА двоен в отделение интенсивной терапии с переводом на второй этап выхаживания.

2. Решающий вклад в неблагоприятные исходы МХДА двойни вносят специфические осложнения (синдром фето-фетальной трансфузии, синдром анемии-полицитемии, синдром селективной задержки роста плода, синдром обратной артериальной перфузии). Наиболее высокая частота перинатальных осложнений связана с синдромом фето-фетальной трансфузии - 24% (особенно в сочетании с синдром селективной задержки роста плода - 34%), и с синдромом обратной артериальной перфузии - 36%.

3. Факторами топографии внутриматочного пространства, неблагоприятно влияющими на исход внутриутробной хирургической коррекции специфических осложнений МХДА двойни, являются: расположение плаценты на передней стенке матки; поперечное положение и более низкое расположение плода-донора по отношению к плоду-реципиенту; расположение межплодовой перегородки косо от дна матки к области внутреннего зева; оболочечное прикрепление пуповины

плода-донора; расположение зоны анастомозов в амнионе плода-донора.

4. Срок манифестации синдрома фето-фетальной трансфузии и скорость его стадийного прогрессирования зависят от ангиоархитектоники плаценты и являются основными прогностическими критериями эффективности фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов. Наличие одного крупного или двух артериовенозных анастомозов среднего диаметра при отсутствии артериоартериальных анастомозов или при наличии менее трех возвратных анастомозов определяют раннюю (до 16 недель) манифестацию и быстрое (≥ 1 стад./нед.) прогрессирование синдрома.

5. Комплексная предоперационная подготовка, включающая в себя оценку длины шейки матки (ТВЭ), профилактическую токолитическую терапию продолжительностью не менее суток, улучшает перинатальные исходы после внутриутробной хирургической коррекции специфических осложнений МХДА двойни. У пациенток с длиной шейки матки менее 25 мм трансвагинальный серкляж повышает шанс на благоприятный исход беременности в 4 раза.

6. Срок гестации менее 17 недель на момент фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов в 2,3 раз увеличивает риск неблагоприятного завершения беременности. Применение гибкого интродюсера для доступа в амниотическую полость плода-реципиента; выполнение последовательной селективной коагуляции анастомозов; интраоперационное введение токолитиков на этапе амниоредукции повышают вероятность благоприятного исхода беременности после фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов в 1,5, 1,7, 1,9 раза соответственно.

7. К управляемым факторам риска неблагоприятного исхода беременности после внутриутробной хирургической коррекции специфических осложнений МХДА двойни следует отнести

своевременное лечение неспецифических осложнений беременности, методику операций, периоперационное ведение (трансвагинальный серкляж при длине шейки матки менее 25 мм, токолитическую, антибактериальную и антикоагулянтную терапию), опыт операционной бригады (более 30 операций). Условно управляемыми факторами являются: срок гестации при проведении фетоскопии, локализация плаценты на передней стенке матки (продолгование беременности под динамическим УЗ-контролем миграции плаценты и стадии заболевания до получения точки внеплацентарного доступа).

8. Разработанный алгоритм ведения пациенток со специфическими осложнениями МХДА двойни с учетом предоперационной подготовки, включающей профилактический серкляж при длине шейки матки менее 25 мм, своевременное назначение токолитической, антикоагулянтной терапии и антибиотикопрофилактики; достаточного опыта хирургической бригады; выбора оптимальной точки доступа в амниотическую полость плода-реципиента; применения последовательной селективной коагуляции фетальных анастомозов; последующего родоразрешения в акушерском стационаре 3 уровня способствует увеличению гестационного возраста новорожденных с 29 до 35 недель, снижению перинатальной смертности в 13 раз, увеличению количества двух выживших плодов в 1,5 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентки с монохориальным многоплодием должны быть направлены на экспертное УЗИ не позднее 14 недель гестации с последующим динамическим УЗ-контролем, начиная с 16 недель каждые 2 недели до 26 недель беременности, для своевременной диагностики и лечения специфических осложнений.

2. При выявлении СФФТ I стадии интервал наблюдения следует сократить до 1 недели для своевременного направления пациентки в стационар для проведения ФЛКА.

3. Помимо контроля специфических трансфузионных осложнений необходима своевременная диагностика и терапия неспецифических материнских осложнений многоплодной беременности.

4. Синдром фето-фетальной трансфузии характеризуется высоким риском антенатальной гибели плодов, а также заболеваемостью и смертностью новорожденных. Пациенткам с СФФТ рекомендовано родоразрешение в клиническом учреждении, неонатологи которого хорошо осведомлены об особенностях состояния новорожденных от пациенток с развившимися специфическими осложнениями МХДА двойни.

5. Пациенткам после ФЛКА необходимо тщательное наблюдение в послеоперационном периоде вплоть до момента родоразрешения. Пациентке необходимо разъяснить возможные риски и осложнения, назначить щадящий режим физической активности и при необходимости – лекарственную терапию, направленную на улучшение кровообращения в системе «мать-плацента-плод»

6. Селективный фетотид при СОАП показан исключительно при наличии таких признаков, как нарастающее многоводие, увеличение размеров плода-паразита и его водянка.

7. При ведении многоплодной беременности с монохориальным типом плацентации в соответствии с разработанным алгоритмом крайне важным компонентом является преемственность на всех этапах: женская консультация, консультативно-диагностическое учреждение 3 уровня, акушерско-гинекологический стационар на всех этапах вплоть до родоразрешения, анестезиологическая служба, неонатальное отделение, включая реанимацию новорожденных, учреждения второго этапа выхаживания и отделение катамнеза.

Список литературы

1. Абрамова С.В., Блохина Е.Н., Мурашова Е.М., Парамонова Т.К. Частота многоплодной беременности после программы ЭКО // *Medicus*. — 2018. — № 3 (21). — С. 8-9.
2. Абрамян М.А., Гладкова К.А., Костюков К.В., Тетруашвили Н.К. Эндоскопические фетальные хирургические операции: перспективы развития // *Акушерство и гинекология*. — 2013. — № 12. — С. 22-27.
3. Айтов А.Э. Ретроспективный анализ пациенток с монохориальной многоплодной беременностью. Перинатальная медицина: новые технологии и междисциплинарные подходы / А.Э. Айтов, Н.В. Башмакова, Г.Н. Чистякова и соавт. // *Материалы VIII конференции с международным участием*. — Екатеринбург, 2016. — С. 6-8.
4. Башмакова Н.В., Айтов А.Э., Косовцова Н.В. и др. Оценка эффективности фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у женщин, беременных монохориальной диамниотической двойней // *Доктор.Ру*. — 2021. — Т. 20, № 1. — С. 33-37.
5. Башмакова Н.В., Айтов А.Э., Чистякова Г.Н. и др. Дифференциальная диагностика осложнений монохориальной многоплодной беременности (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. — 2017. — № 4. — С. 114-120.
6. Башмакова Н.В., Косовцова Н.В., Мальгина Г.Б., Павличенко М.В. Коррекция патологии плода методами внутриутробной хирургии // *Вестник Росздравнадзора*. — 2016. — № 3. — С. 19-26.
7. Бугеренко А.Е. Синдром фето-фетальной трансфузии: современный взгляд // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2021. — Т. 21, № 5. — С. 15-21.
8. Бугеренко А.Е., Выхристюк Ю.В., Поварова А.А., Сичинава Л.Г. Особенности роста плодов при монохориальной двойне // *Вестник РГМУ*. — 2011. — (2).

9. Бугеренко А.Е., Выхристюк Ю.В., Поварова А.А., Сичинава Л.Г. Особенности роста плодов при монохориальной двойне // Вестник РГМУ. — 2011. — Т. 1. — С. 2-15.
10. Бугеренко А.Е., Кунях Ж.Ю., Панина О.Б., Миракян Ю.С. Отдаленные результаты развития детей из монохориальных двоен, родившихся после лазерной коагуляции фето-фетальных анастомозов // Вопросы практической педиатрии. — 2020. — Т. 15, № 5. — С. 52-56.
11. Бугеренко А.Е., Суханова Д.И., Донченко Я.С. и др. Ангиоархитектоника плаценты при синдроме фето-фетальной трансфузии у беременных с монохориальной двойней. Перинатальные исходы // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 5. — С. 63-69.
12. Бугеренко А.Е., Щербакова Л.Н., Панина О.Б. Синдром фето-фетальной трансфузии в сочетании с синдромом изолированной задержки роста плода: влияние на исход беременности после фетоскопии // Проблемы репродукции. — 2022. — Т. 28, № 4. — С. 74-80.
13. Бугеренко А.Е., Щербакова Л.Н., Суханова Д.И. и др. Методика Соломона при оперативном лечении синдрома фето-фетальной трансфузии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2016. — Т. 15, № 4. — С. 74-77.
14. Бугеренко А.Е., Курцер М.А., Суханова Д.И., Сичинава Л.Г. Синдром фето-фетальной трансфузии. Фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 10. — С. 40-45.
15. Висаитова М.Б. Течение беременности и родов, перинатальные исходы при двойне: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 24с.
16. Волянюк Е.В., Сафина А.И. Врожденная пневмония у недоношенных новорожденных: особенности этиологии, диагностики и лечения // Практическая медицина. — 2011. — Т. 5, № 53. — С. 55-59.

17. Герасимова А.А. Ультразвуковые критерии состояния шейки матки в прогнозировании преждевременных родов при двойне : дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 108 с.
18. Гладкова К.А., Костюков К.В. Оценка эффективности фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме в зависимости от опыта хирурга // Акушерство и гинекология. — 2020. — № 8. — С. 57-63.
19. Егорова А.Т., Руппель Н.И., Маисеенко Д.А. и др. Течение беременности и родов при спонтанном многоплодии и одноплодной беременности // Серия Медицина. Фармация. — 2015. — Т. 207, № 10 (30). — С. 75-80.
20. Железова М.Е., Зефирова Т.П., Канюков С.С. и др. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности // Практическая медицина. — 2019. — Т. 17, № 4. — С. 8-14.
21. Жуцзыгули А., Рухляда Н.Н. Возраст и индекс массы тела как факторы женского бесплодия и отрицательных результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и Гинекология. — 2021. — №2. — С. 21-26.
22. Кадыров З.А., Фаниев М.В., Прокопьев Я.В. и др. Мужское и женское репродуктивное здоровье в условиях современной демографической ситуации в России: основные проблемы и возможные пути их решения // Здоровье нации в XXI веке. — 2021. — № 2. — С. 36-45.
23. Калашников С.А. Беременность, роды, перинатальные исходы у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2022. — 330 с.
24. Коваленко Т.С., Чечнева М.А., Капустина М.В. и др. Истмико-цервикальная недостаточность при многоплодной беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2018. — Т. 18 (1). — С. 44.

25. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ России. Отчет РАРЧ за 2011 г. // Проблемы репродукции. — 2013. — № 5. — С. 7-21.

26. Корсак В.С. Отчет регистра ВРТ за 2018 год. — СПб, 2020. — 80 с.

27. Корсак В.С. Отчет регистра ВРТ за 2015 год // Материалы XXVII международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». — СПб, 2017. — 98 с.

28. Косовцова Н.В., Башмакова Н.В., Ковалев В.В. и др. Опыт инвазивной коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома // Акушерство и Гинекология. — 2013. — № 8. — С. 87-91.

29. Косовцова Н.В., Башмакова Н.В., Маркова Т.В., Потапов Н.Н. Селективный фетоцид при осложненном течении беременности монохориальной двойней или дихориальной тройней с использованием лазерной коагуляции сосудов пуповины // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016. — Т. 16, № (1). — С. 45–50.

30. Косовцова Н.В., Поспелова Н.В., Павличенко Я.Ю. и др. Опыт хирургической коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии при беременности моноамниотической двойней // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2022. — Т. 22, № 1. — С. 85-88.

31. Косовцова Н.В., Путилова Т.А., Павличенко М.В., Маркова Т.В. Применение малоинвазивных внутриутробных вмешательств в профилактике осложнений беременности при преждевременном излитии околоплодных вод и разрыве амниотической мембраны при фетоскопических вмешательствах // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68, № 4. — С.47-54.

32. Костюков К.В. Монохориальная многоплодная беременность: патогенез, диагностика осложнений и тактика лечения: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2020. — 225 с.

33. Костюков К.В. Пренатальная оценка роста плодов при многоплодной беременности в зависимости от типа плацентации // Акушерство и гинекология. — 2020. — № 2. — С. 88-96.

34. Костюков К.В., Гладкова К.А. Диагностика синдрома селективной задержки роста плода, синдрома обратной артериальной перфузии при монохориальной многоплодной беременности // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 2. — С. 14-18.

35. Костюков К.В., Гладкова К.А. Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома, синдрома анемии-полицитемии при монохориальной многоплодной беременности // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 1. — С. 10-15.

36. Костюков К.В., Гладкова К.А., Сакало В.А. и др. Медицина плода: обзор литературы и опыт национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова // Доктор.ру. — 2019. — № 11 (166). — С. 35-43.

37. Костюков К.В., Гладкова К.А., Сакало В.А. и др. Зеркальный синдром при фето-фетальном трансфузионном синдроме // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 11. — С. 176-180.

38. Костюков К.В., Павлов К.А., Дубова Е.А. и др. Синдром обратной артериальной перфузии (клинические наблюдения и обзор литературы) // Медицинская визуализация. — 2012. — № 6. — С. 120-126.

39. Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А. Прогнозирование специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности в I триместре // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 12. — С. 34-42.

40. Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А. и др. Перинатальные исходы монохориальной многоплодной беременности, осложненной

фето-фетальным трансфузионным синдромом // Акушерство и гинекология. — 2020. — № 8. — С. 72-80.

41. Кузнецов А.А., Романовский А.Н., Шлыкова А.В. и др. Синдром гибели одного плода при многоплодной беременности // Трансляционная медицина. — 2019. — Т. 6, № 5. — С. 31-38.

42. Кузнецов А.А., Халиков А.Д., Семенова М.Д. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике и оценке состояния выжившего плода при синдроме гибели одного плода из монохориальной двойни // Трансляционная медицина. — 2020. — Т. 7, № 4. — С. 61-73.

43. Макацария Н.А. Монохориальная многоплодная беременность // Акушерство. Гинекология. Репродукция. — 2014. — Т. 8, № 2. — С. 126-130.

44. Мальгина Г.Б., Башмакова Н.В. Многоплодная беременность как причина сверххранних преждевременных родов // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016. — Т. 16, № 6. — С. 58-62.

45. Маркова Т.В. Оптимизация тактики ведения беременности и родоразрешения при развитии синдрома фетофетальной трансфузии у близнецов // автореф. ... дис. канд. мед. наук. — Челябинск, 2004. — 36с.

46. Маркова Т.В., Косовцова Н.В., Куклин Е.С., Павличенко М.В. Современные представления о синдроме анемии-полицитемии при монохориальном многоплодии (TAPS) // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 7. — С. 24-29.

47. Маркова Т.В., Косовцова Н.В., Пospelова Я.Ю. Монохориальное многоплодие: преодоление трудностей в диагностике и лечении // Женское здоровье и репродукция. — 2020. — № 1 (44). — ННОФАК.

48. Маркова Т.В., Косовцова Н.В., Чуканова А.Н., Цывьян П.Б. Селективная задержка роста одного плода из монохориальной двойни:

современные методы ведения // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016. — Т. 16, № 3. — С. 42-47.

49. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Волчёнкова В.Е. и др. Острая фето-фетальная трансфузия при монохориальном многоплодии // Акушерство и гинекология. — 2023. — № 2. — С. 5-11.

50. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А. и др. Синдром анемии-полицитемии — современные подходы к диагностике и антенатальной коррекции // 2021. — Т. 20 (2). — С. 134-140.

51. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А. и др. Формирование псевдомоноамниотической двойни после фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме (клинический случай и обзор литературы) // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. — 2019. — Т 3-4. — С. 41-44.

52. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А. и др. Применение амниоредукции при фето-фетальном трансфузионном синдроме I стадии // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2017. — № 1(57). — С. 82-84.

53. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А. и др. Ведение беременности и сроки родоразрешения при монохориальной моноамниотической двойне // Трансляционная медицина. — 2019. — Т. 6, № 5. — С. 39-44.

54. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.А. и др. Синдром обратной артериальной перфузии: патофизиологические аспекты и принципы диагностики // Таврический медико-биологический вестник. — 2018, — Т 21, № 2. — С. 195-201.

55. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.А. и др. Основные осложнения операции фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме //

Таврический медико-биологический вестник. — 2018. — Т. 21, № 2-2. — С. 189-194.

56. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Овсянников Ф.А. и др. Повторное применение фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при рецидиве фето-фетального трансфузионного синдрома // Трансляционная медицина. — 2018. — Т. 5, № 3. — С. 66-69.

57. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Шлыкова А.В., Кузнецов А.А. Специфические осложнения монохориального многоплодия — фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром анемии-полицитемии // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. — 2017. — № 2. — С. 18-23.

58. Муриева Э.А., Михайлов А.В., Романовский А.Н. и др. Анестезиологическое обеспечение фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме // Трансляционная медицина. — 2019. — Т. 6, № 1. — С. 43-50.

59. Низяева Н.В., Костюков К.В., Гладкова К.А. и др. Роль синдрома обратной артериальной перфузии близнецов в развитии плода-акардиуса // Архив патологии. — 2016. — Т. 78, № 4. — С. 54-57.

60. Овсянников Ф.А., Романовский А.Н. Современные подходы к лечению фето-фетального трансфузионного синдрома // Трансляционная медицина. — 2017. — Т. 4, № 4. — С. 36-42.

61. Павлинова Е.Б. Бронхолегочная дисплазия: современное состояние проблемы // Омский научный вестник. — 2011. — Vol. 104 (1). — Р. 37-40.

62. Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Башмакова Н.В., Маркова Т.В. Перинатальные исходы при различных методах внутриутробной хирургической коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии при

беременности монохориальной диамниотической двойней // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — Т. 17 (3). — С. 33-38.

63. Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Маркова Т.В., Пospelова Я.Ю. Опыт применения различных методик лазерной коагуляции плацентарных анастомозов с целью купирования синдрома фето-фетальной трансфузии у монохориальных диамниотических двоен // Уральский медицинский журнал. — 2021. — Т. 20, № 3. — С. 4-13.

64. Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Пospelова Я.Ю., Маркова Т.В. Перинатальные исходы при сочетании синдрома фето-фетальной трансфузии и синдрома селективной задержки роста плода у монохориальных близнецов // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2022. — Т. 22, № 6. — С. 68-75.

65. Панченко А.С. Бронхолегочная дисплазия и роль полиморфизма генов в ее формировании у новорожденных детей // Сибирский медицинский журнал. — 2014. — Vol. 128 (5). — Р. 93–95.

66. Папышева Е.И., Коноплянников А.Г., Сичинава Л.Г., Касьянова Г.В. Значимость переноса одного эмбриона в улучшении перинатальных исходов после экстракорпорального оплодотворения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — Т. 19, № 1. — С. 52-57.

67. Петров Ю.А., Арндт И.Г., Купина А.Д. и др. Влияние фетофетального трансфузионного синдрома на развитие сердечно-сосудистой системы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2019. — № 1. — С. 155-160.

68. Пospelова Я.Ю., Косовцова Н.В., Башмакова Н.В. и др. Пренатальная диагностика синдрома псевдоамниотических тяжелей после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов // Доктор.Ру. — 2020. — Т. 19, № 6. — С. 40-44.

69. Пospelова Я.Ю., Косовцова Н.В., Павличенко М.В. и др. Синдром фето-фетальной трансфузии. Анализ исходов после

проведения фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2019. — Т. 19, № 4. — С. 22-28.

70. Романовский А.Н., Михайлов А.В. Фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты при монохориальном многоплодии, осложненном фето-фетальным трансфузионным синдромом // Таврический медико-биологический вестник. — 2018. — Т. 21, № 2-2. — С. 120-125.

71. Романовский А.Н., Михайлов А.В., Каштанова Т.А. и др. Монохориальное моноамниотическое многоплодие — основные осложнения и подходы к ведению беременности // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. — 2019. — № 1. — С. 14-18.

72. Романовский А.Н., Михайлов А.В., Кузнецов А.А. и др. Влияние стадии фето-фетального трансфузионного синдрома на перинатальные исходы после применения фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. — 2019. — № 2. — С. 35-36.

73. Сакало В.А., Костюков К.В., Гладкова К.А. и др. Патология сердечно-сосудистой системы плодов при фето-фетальном трансфузионном синдроме // Детские болезни сердца и сосудов. — 2018. — Т. 15, № 3. — С. 137-143.

74. Семенчук В.Л., Михалевич С.И. Перинатальные исходы при беременности двойней // Медицинские новости. — 2018. — № 5. — С. 22-25.

75. Сичинава Л.Г. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2014. — Т. 8, № 2. — С. 131-138.

76. Сичинава Л.Г., Калашников С.А., Панина О.Б. Монохориальная двойня: особенности течения беременности и родов, перинатальные исходы // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 2. — С. 12.

77. Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Гамсахурдия К.Г. Дискордантный рост плодов у беременных с монохориальной двойней // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2015. — Т. 9, № 1. — С. 6-12.

78. Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Калашников С.А. Ультразвуковая диагностика в тактике ведения беременности и родов при многоплодии // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 6. — С. 5.

79. Слипченко А.Ф. Диагностическое и прогностическое значение доплерометрии в оценке маточно-плацентарно-плодового кровотока при многоплодной беременности: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991. — 123 с.

80. Солопова А.Е., Синицын В.Е., Хуисман Т.А. и др. Возможности МРТ в антенатальной диагностике аномалий развития центральной нервной системы плода // Российский электронный журнал лучевой диагностики. — 2011. — Т. 1, № 3. — С. 32-43. .

81. Сорокина А.В. Анемия у беременных. Российский вестник акушера-гинеколога. — 2015. — Т. 15, № 5. — С. 132-137.

82. Тишкевич О.Л., Жабинская А.Б., Алексеева Е.В. и др. Эффективность ЭКО и частота многоплодной беременности в зависимости от числа и качества переносимых эмбрионов у женщин разного возраста // Проблемы репродукции. — 2008. — Т. 14, № 2. — С. 22-28.

83. Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И. и др. Исследование структуры бесплодия и исходов программ ВРТ у пациенток позднего репродуктивного возраста // Медицинский вестник Юга России. — 2022. — Т. 13 (2). — С. 59-71.

84. Хамадьянов У.Р., Саубанова Т.В., Потемкина Е.В. Профилактика невынашивания беременности при истмикоцервикальной недостаточности путем хирургической коррекции методом серкляжа // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2014. — Т. 14, № 3. — С. 43-46.

85. Цхай В.Б. Возможности хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 9. — С. 5-11.

86. Шакая М.Н., Ионов О.В., Дегтярев Д.Н. и др. Перинатальные факторы риска, влияющие на результаты выхаживания недоношенных детей от многоплодной монохориальной беременности // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2019. — Т. 7, № 2. — С. 24–32.

87. Шлыкова А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.А. и др. Тактика ведения беременности при монохориальном многоплодии, осложненном синдромом обратной артериальной перфузии // Трансляционная медицина. — 2019. — № 6 (5). — С. 45-54.

88. Abdelhafez M.S., Abdelrazik M.M., Badawy A. Early fetal reduction to twin versus prophylactic cervical cerclage for triplet pregnancies conceived with assisted reproductive techniques // Taiwan J. Obstet. Gynecol. — 2016. — Vol. 57 (1). — P. 95–99.

89. Abou Chaar M.K., Meyers M.L., Tucker B.D., et al. Twin pregnancy complicated by esophageal atresia, duodenal atresia, gastric perforation, and hypoplastic left heart structures in one twin: a case report and review of the literature // J. Med. Case. Rep. — 2017. — Vol. 11 (1). — P. 64.

90. Adegbite A.L., Castille S., Ward S., Bajoria R. Prevalence of cranial scan abnormalities in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. — 2005. — Vol. 119 (1). — P. 47–55.

91. Akkermans J., Vries S.M. de, Zhao D., et al. What is the impact of placental tissue damage after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome? A secondary analysis of the Solomon trial // Placenta. — 2017. — Vol. 52. — P. 71–76.

92. American College of Obstetricians and Gynecologists. Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. Practice

Bulletin No. 144. American // Obstet. Gynecol. — 2014. — Vol. 123 (5). — P. 1118–1132.

93. Arias A.V., Campos D., Campos-Zanelli T.M., et al. Twin-twin transfusion syndrome: Neurodevelopmental screening test // Arquivos de Neuro-Psiquiatria. — 2015. — Vol. 73 (3). — P. 194–199.

94. Arul G.S., Carroll S., Kyle P.M., et al. Intestinal complications associated with twin-twin transfusion syndrome after antenatal laser treatment: Report of two cases // Journal of Pediatric Surgery. — 2001. — Vol. 36 (2). — P. 301–302.

95. Ascherl R., Sorge I., Thome U., et al. Severe gyration and migration disorder in fetofetal transfusion syndrome: two case reports and a review of the literature on the neurological outcome of children with lesions on neuroimaging // Child's Nervous System. — 2018. — Vol. 34 (1). — P. 155–163.

96. Bahtiyar M.O., Dulay A.T., Weeks B.P., et al. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: A systematic literature review // Journal of Ultrasound in Medicine. — 2007. — Vol. 26 (11). — P. 1491–1498.

97. Bajoria R., Ward S., Chatterjee R. Brain natriuretic peptide and endothelin-1 in the pathogenesis of polyhydramnios-oligohydramnios in monochorionic twins // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2003. — Vol. 189 (1). — P. 189–194.

98. Bajoria R., Ward S., Sooranna S.R. Atrial natriuretic peptide mediated polyuria: Pathogenesis of polyhydramnios in the recipient twin of twin-twin transfusion syndrome // Placenta. — 2001. — Vol. 22 (8–9). — P. 716–724.

99. Bajoria R., Wigglesworth J., Fisk N.M. Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to the twin-twin transfusion syndrome // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1995. — Vol. 172 (3). — P. 856–863.

100. Bamberg C., Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome // *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. — 2019. — Vol. 58 . — P. 55–65.

101. Barbosa M.M., Santana E.F.M., Milani H.J.F., et al. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome treatment: Initial experience in tertiary reference center in Brazil // *Obstetrics and Gynecology Science*. — 2018. — Vol. 61 (4). — P. 461–467.

102. Barrea C., Alkazaleh F., Ryan G., et al. Prenatal cardiovascular manifestations in the twin-to-twin transfusion syndrome recipients and the impact of therapeutic amnioreduction // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2005. — Vol. 192 (3). — P. 892–902.

103. Barrea C., Debauche C., Williams O., et al. Twin-to-twin transfusion syndrome: Perinatal outcome and recipient heart disease according to treatment strategy // *Journal of Paediatrics and Child Health*. — 2013. — Vol. 49 (1). — P. E28–E34.

104. Bebbington M.W., Tiblad E., Huesler-Charles M., et al. Outcomes in a cohort of patients with stage I twin-to-twin transfusion syndrome // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2010. — Vol. 36 (1). — P. 48–51.

105. Beck V., Lewi P., Gucciardo L., Devlieger R. Preterm prelabor rupture of membranes and fetal survival after minimally invasive fetal surgery: A systematic review of the literature // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2012. — Vol. 31 (1). — P. 1–9.

106. Behrendt N., Galan H.L. Twin-twin transfusion and laser therapy // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. — 2016. — Vol. 28 (2). — P. 79–85.

107. Bejar R., Vigliocco G., Gramajo H., et al. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. II. Multiple gestations // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 1990. — Vol. 162 (5). — P. 1230–1236.

108. Benirschke K. Twin placenta in perinatal mortality. // NY State J. Med. — 1961. — Vol. 61 (1). — P. 1499–1508.

109. Benirschke K. Intrauterine death of a twin: mechanisms, implications for surviving twin, and placental pathology // Semin. Diagn. Pathol. — 1993. — Vol. 10 . — P. 222–231.

110. Benirschke K. The Monozygotic Twinning Process, the Twin-twin Transfusion Syndrome and Acardiac Twins // Placenta. — 2009. — Vol. 30 (11). — P. 923–928.

111. Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N. Pathology of the human placenta, sixth edition. — Berlin: Springer, 2012. — 941 p.

112. Bennasar M., Eixarch E., Martinez J.M., Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. — 2017. — Vol. 22 (6). — P. 376–382.

113. Berger H.M., Waard F. De, Molenaar Y. A case of twin-to-twin transfusion in 1617 // Lancet. — 2000. — Vol. 356 (9232). — P. 847–848.

114. Bergh E.P., Mann L.K., Jain R.R., et al. Effect of intra-amniotic fluid pressure from polyhydramnios on cervical length in patients with twin–twin transfusion syndrome undergoing fetoscopic laser surgery // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. — 2019. — Vol. 54 (6). — P. 774–779.

115. Berghella V., Kaufmann M. Natural history of twin-twin transfusion syndrome. // J Reprod Med. — 2001. — Vol. 46 . — P. 480–484.

116. Blickstein I. The twin-twin transfusion syndrome // Obstetrics and Gynecology. — 1990. — Vol. 76 (4). — P. 714–722.

117. Blickstein I., Gurewitsch E.D. Biblical twins // Obstetrics and Gynecology. — 1998. — Vol. 91 (4). — P. 632–634.

118. Boom J. Van Den, Battin M., Hornung T. Twin-twin transfusion syndrome, coarctation of the aorta and hypoplastic aortic arch: A case series report // Journal of Paediatrics and Child Health. — 2010. — Vol. 46 (3). — P. 76–79.

119. Brandon D.T., McClearn G., Vogler G., et al. Does Intact Pair Status Matter in the Study of African American Twins? The Carolina African American Twin Study of Aging // *Experimental Aging Research*. — 2003. — Vol. 29 (4). — P. 407–423.

120. Brenner B.M. The etiology of adult hypertension and progressive renal injury: an hypothesis. // *Bulletin et mémoires de l'Académie royale de médecine de Belgique*. — 1994. — Vol. 149 (1–2). — P. 121–127.

121. Brock C.O., Bergh E.P., Moise K.J., et al. Middle Cerebral Artery Doppler Velocimetry for the Diagnosis of Twin Anemia Polycythemia Sequence: A Systematic Review. // *Journal of clinical medicine*. — 2020. — Vol. 9 (6). — P. 1735.

122. Buca D., Pagani G., Rizzo G., et al. Outcome of monochorionic twin pregnancy with selective intrauterine growth restriction according to umbilical artery Doppler flow pattern of smaller twin: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2017. — Vol. 50 (5). — P. 559–568.

123. Buhling K.J., Henrich W., Starr E., et al. Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2003. — Vol. 269 (1). — P. 33–36.

124. Cameron M., Moran P. Development of the vertebrate central nervous system: formation of the neural tube // *Prenatal diagnosis*. — 2006. — Vol. 26 (10). — P. 980–984.

125. Campbell D.M., Templeton A. Maternal complications of twin pregnancy // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. — 2004. — Vol. 84 (1). — P. 71–73.

126. Casasbuenas A., Wong A.E., Sepulveda W. First-trimester nasal bone length in a normal Latin American population // *American population. Prenat Diagn.* — 2009. — Vol. 29 (2). — P. 108–112.

127. Chalouhi G.E., Essaoui M., Stirnemann J., et al. Laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) // *Prenatal Diagnosis*. — 2011. — Vol. 31 (7). — P. 637–646.

128. Chen C.C., Hsu Y.H., Chan T.F., et al. Poor long-term outcome in a survivor presenting with the twin reversed arterial perfusion sequence in utero: A case report // *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. — 2003. — Vol. 19 (10). — P. 526–529.

129. Cheong-See F., Schuit E., Arroyo-Manzano D., et al. Prospective Risk of Stillbirth and Neonatal Complications in Twin Pregnancies: Systematic Review and Meta-analysis // *Obstetrical and Gynecological Survey*. — 2017. — Vol. 72 (1). — P. 1–3.

130. Chmait R.H., Chon A.H., Schrager S.M., et al. Neonatal cerebral lesions predict 2-year neurodevelopmental impairment in children treated with laser surgery for twin–twin transfusion syndrome // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. — 2019. — Vol. 32 (1). — P. 80–84.

131. Chmait R.H., Kontopoulos E. V., Chon A.H., et al. Amniopatch treatment of iatrogenic preterm premature rupture of membranes (iPPROM) after fetoscopic laser surgery for twin–twin transfusion syndrome // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. — 2017. — Vol. 30 (11). — P. 1349–1354.

132. Chmait R.H., Kontopoulos E. V., Korst L.M., et al. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twintwin transfusion syndrome treated with laser surgery: The USFetus experience // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2011. — Vol. 204 (5). — P. 393.e1-393.e6.

133. Chmait R.H., Korst L.M., Llanes A., et al. Perioperative characteristics associated with preterm birth in twin-twin transfusion syndrome treated by laser surgery // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2013. — Vol. 209 (3). — P. 264.e1-264.e8.

134. Cleary-Goldman J., D'Alton M. Management of single fetal demise in a multiple gestation // *Obstet Gynecol Surv*. — 2004. — Vol. 59 .

135. Committee on Practice Bulletins — Obstetrics Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 169: Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies // *Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol. 128 (4). — P. 131–146.

136. Couck I., Lewi L. The Placenta in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome and Twin Anemia Polycythemia Sequence // *Twin Research and Human Genetics.* — 2016. — Vol. 19 (3). — P. 184–190.

137. Crombleholme T., Livingston J., Polzin W., et al. Multimodality and sequential therapy for twin-twin transfusion syndrome (TTTS): A stage and gestational age based approach to the use of amnioreduction (AR), selective fetoscopic laser photocoagulation (SFLP), and radio frequency ablation (RFA) // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* — 2006. — Vol. 195 (6). — P. 202–215.

138. Cruz-Martinez R., Miegheem T. van, Lewi L., et al. Incidence and clinical implications of early inadvertent septostomy after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* — 2011. — Vol. 37 (4). — P. 458–462.

139. D'Antonio F., Khalil A., Dias T., et al. Early fetal loss in monochorionic and dichorionic twin pregnancies: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 41 (6). — P. 632–636.

140. D'Antonio F., Odibo A.O., Prefumo F., et al. Weight discordance and perinatal mortality in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* — 2018. — Vol. 52 (1). — P. 11–23.

141. Degenhardt J., Enzensberger C., Tenzer A., et al. Management of complicated monochorionic twin pregnancies // *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie.* — 2015. — Vol. 219 (1). — P. 22–27.

142. Denbow M.L., Cox P., Taylor M., et al. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: Relationship to fetal growth, fetofetal

transfusion syndrome, and pregnancy outcome // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2000. — Vol. 182 (2). — P. 417–426.

143. Dhillon R.K., Hillman S.C., Pounds R., et al. Comparison of Solomon technique with selective laser ablation for twin-twin transfusion syndrome: A systematic review // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. — 2015. — Vol. 46 (5). — P. 526–533.

144. Diehl W., Diemert A., Grasso D., et al. Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin–twin transfusion syndrome demonstrates improvement in double-twin survival rate // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. — 2017. — Vol. 50 (6). — P. 728–735.

145. Djaafri F., Stirnemann J., Mediouni I., et al. Twin–twin transfusion syndrome – What we have learned from clinical trials // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. — 2017. — Vol. 22 (6). — P. 367–375.

146. Emery S.P., Hasley S.K., Catov J.M. et al., et al. North American Fetal Therapy Network: intervention vs expectant management for stage I twin-twin transfusion syndrome // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2016. — Vol. 215 (3). — P. 346.e1-346.e7.

147. Ferriman E., Stratton S., Stern V. Twin pregnancy // Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine. — 2018. — Vol. 28 (8). — P. 221–228.

148. Fichera A., Mor E., Soregaroli M., Frusca T. Antenatal detection of arterio-arterial anastomoses by Doppler placental assessment in monochorionic twin pregnancies // Fetal Diagnosis and Therapy. — 2005. — Vol. 20 (6). — P. 519–523.

149. Fichera A., Zambolo C., Accorsi P., et al. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Perinatal outcome and neurological follow up of the cotwins in twin pregnancies complicated by single intrauterine death 2009. — Vol. 147 . — P. 37–40.

150. Fisher K.E., Welsh A.W., Wilson I., Henry A. Uncommon complications of monochorionic twin pregnancies: Twin anaemia-

polycythaemia sequence. // *Australasian journal of ultrasound in medicine*. — 2016. — Vol. 19 (2). — P. 56–63.

151. Fisk N.M., Duncombe G.J., Sullivan M.H.F. The Basic and Clinical Science of Twin-Twin Transfusion Syndrome // *Placenta*. — 2009. — Vol. 30 (5). — P. 379–390.

152. Fitzgerald B. Histopathological examination of the placenta in twin pregnancies // *APMIS*. — 2018. — Vol. 126 (7). — P. 626–637.

153. Fox C., Sekizawa A., Pretlove S., et al. Maternal cell-free messenger RNA in twin pregnancies: the effects of chorionicity and severe twin to twin transfusion syndrome (TTTS) // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. — 2012. — Vol. 91 (10). — P. 1206–1211.

154. Fratelli N., Prefumo F., Fichera A., et al. Nuchal translucency thickness and crown rump length discordance for the prediction of outcome in monochorionic diamniotic pregnancies // *Early Human Development*. — 2011. — Vol. 87 (1). — P. 27–30.

155. Fujioka K., Morioka I., Honda S., et al. Severe retinopathy of prematurity with retinal detachment in monozygotic twins // *Pediatrics International*. — 2013. — Vol. 55 (3). — P. 366–368.

156. Fusi L., McParland P., Fisk N. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain-damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin. // *Obstet Gynecol*. — 1991. — Vol. 78 . — P. 517–520.

157. Gardiner H.M., Matsui H., Roughton M., et al. Cardiac function in 10-year-old twins following different fetal therapies for twin-twin transfusion syndrome // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2014. — Vol. 43 (6). — P. 652–657.

158. Gemert M.J.C. van, Kranenburg-Lakeman P., Milovanovic Z., et al. Polyhydramnios and arterio-arterial placental anastomoses may beneficially affect monochorionic twin pregnancies // *Physics in Medicine and Biology*. — 2001. — Vol. 46 (3). — P. 57–63.

159. Gemert M.J.C. van, Vandenbussche F.P.H.A., Schaap A.H.P., et al. Classification of discordant fetal growth may contribute to risk stratification in monochorionic twin pregnancies // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 16 (3). — P. 237–244.

160. Gemert M.J.C. van, Wijngaard J.P.H.M. van den, Vandenbussche F.P.H.A. Twin reversed arterial perfusion sequence is more common than generally accepted // *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology.* — 2015. — Vol. 103 (7). — P. 641–643.

161. Gheorghe C.P., Boring N., Mann L., et al. Neonatal Outcomes and Maternal Characteristics in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies: Uncomplicated versus Twin-to-Twin Transfusion Syndrome Survivors after Fetoscopic Laser Surgery // *Fetal Diagnosis and Therapy.* — 2020. — Vol. 47 (2). — P. 165–170.

162. Gheorghe C.P., Papanna R., Donepudi R., et al. Neonatal outcomes in monochorionic diamniotic (MCDA) twin pregnancies: uncomplicated vs. twin to twin transfusion syndrome survivors (TTTS) after fetoscopic laser surgery (FLS) // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* — 2016. — Vol. 214 (1). — P. S227.

163. Gijtenbeek M., Klumper F.J.C.M., Oepkes D., et al. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Twin-Twin Transfusion Syndrome: A Case-Control Study // *Neonatology.* — 2017. — Vol. 112 (4). — P. 402–408.

164. Gijtenbeek M., Shirzada M.R., Harkel A.D.J. Ten, et al. Congenital heart defects in monochorionic twins: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Medicine.* — 2019. — Vol. 8 (6). — P. 902.

165. Glennon C.L., Shemer S.A., Palma-Dias R., Umstad M.P. The History of Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome // *Twin Research and Human Genetics.* — 2016. — Vol. 19 (3). — P. 168–174.

166. Gollenberg A.L., Lynch C.D., Jackson L.W., et al. Concurrent validity of the parent-completed Ages and Stages Questionnaires, 2nd Ed.

with the Bayley Scales of Infant Development II in a low-risk sample // *Child: Care, Health and Development*. — 2010. — Vol. 36 (4). — P. 485–490.

167. Gordon B.J., Chon A.H., Korst L.M., et al. Incidental Septostomy after Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome: Perinatal Outcomes and Antenatal Management // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2018. — Vol. 44 (4). — P. 285–290.

168. Graeve P., Banek C., Stegmann-Woessner G., et al. Neurodevelopmental outcome at 6 years of age after intrauterine laser therapy for twin-twin transfusion syndrome // *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. — 2012. — Vol. 101 (12). — P. 1200–1205.

169. Gratacós E. Fetoscopy and risk of iatrogenic preterm premature rupture of membranes: Not as high as it may seem (in experienced hands) // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2012. — Vol. 31 (1). — P. 10–11.

170. Gratacós E., Carreras E., Becker J., et al. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2004. — Vol. 24 (2). — P. 159–163.

171. Gratacós E., Lewi L., Muñoz B., et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. — 2007. — Vol. 30 (1). — P. 28–34.

172. Griffiths P.D., Sharrack S., Chan K.L., et al. Fetal brain injury in survivors of twin pregnancies complicated by demise of one twin as assessed by in utero MR imaging // *Prenatal Diagnosis*. — 2015. — Vol. 35 (6). — P. 583–591.

173. Groene S.G., Tollenaar L.S.A., Klink J.M.M. van, et al. Twin-Twin Transfusion Syndrome with and without Selective Fetal Growth Restriction Prior to Fetoscopic Laser Surgery: Short and Long-Term Outcome // *Journal of Clinical Medicine*. — 2019. — Vol. 8 (7). — P. 969.

174. Gschließer A., Stifter E., Neumayer T., et al. Twin-twin transfusion syndrome as a possible risk factor for the development of retinopathy of prematurity // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. — 2015. — Vol. 253 (1). — P. 151–156.

175. Habli M., Cnota J., Michelfelder E., et al. The relationship between amniotic fluid levels of brain-type natriuretic peptide and recipient cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2010. — Vol. 203 (4). — P. 404.e1-404.e7.

176. Habli M., Michelfelder E., Cnota J., et al. Prevalence and progression of recipient-twin cardiomyopathy in early-stage twin-twin transfusion syndrome // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2012. — Vol. 39 (1). — P. 63–68.

177. Hack K.E.A., Koopman-Esseboom C., Derks J.B., et al. Long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic and matched dichorionic twins // *PLoS ONE*. — 2009. — Vol. 4 (8).

178. Halvorsen C.P., Ek S., Dellgren A., et al. Survival and neonatal outcome after fetoscopic guided laser occlusion (FLOC) of twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) in Sweden // *Journal of Perinatal Medicine*. — 2012. — Vol. 40 (5). — P. 533–538.

179. Hanafy A., Peterson C.M. Twin-reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: Case reports and review of literature // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. — 1997. — Vol. 37 (2). — P. 187–191.

180. Hecher K., Deprest J., Cock P. De, et al. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2009. — Vol. 200 (5). — P. 494.e1-494.e8.

181. Hecher K., Gardiner H.M., Diemert A., Bartmann P. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin

transfusion syndrome // *The Lancet Child & Adolescent Health*. — 2018. — Vol. 2 (7). — P. 525–535.

182. Hecher K., Lewi L., Gratacos E., et al. Twin reversed arterial perfusion: Fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2006. — Vol. 28 (5). — P. 688–691.

183. Herberg U., Gross W., Bartmann P., et al. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation // *Heart*. — 2006. — Vol. 92 (1). — P. 95–100.

184. Hillman S.C., Morris R.K., Kilby M.D. Co-twin prognosis after single fetal death: A systematic review and meta-analysis // *Obstetrics and Gynecology*. — 2011. — Vol. 118 (4). — P. 928–940.

185. Hoekstra C., Zhao Z.Z., Lambalk C.B., et al. Dizygotic twinning // *Hum Reprod Update*. — 2008. — Vol. 14 (1). — P. 37–47.

186. Huber A., Diehl W., Bregenzer T., et al. Stage-related outcome in twin-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation // *Obstetrics and Gynecology*. — 2006. — Vol. 108 (2). — P. 333–337.

187. Huber A., Quintero R., Ryan G., et al. Vascular limb occlusion in twin-twin transfusion syndrome (TTTS): case series and literature review // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2012. — Vol. 207 (2). — P. 131.e1-131.e10.

188. Ishii K., Chmait R.H., Martínez J.M., et al. Ultrasound assessment of venous blood flow before and after laser therapy: approach to understanding the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2004. — Vol. 24 (2). — P. 164–168.

189. Jahan T., Ishaq M., Siddiq A. Anemia in pregnant women; prevalence in Ibn-E-Siena hospital Multan // *The Professional Medical Journal*. — 2017. — Vol. 24 (05). — P. 675–679.

190. Kagan K.O., Gazzoni A., Sepulveda-Gonzalez G., et al. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2007. — Vol. 29 (5). — P. 527–532.

191. Kalafat E., Thilaganathan B., Papageorgiou A., et al. Significance of placental cord insertion site in twin pregnancy // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2018. — Vol. 52 (3). — P. 378–384.

192. Karatza A.A., Wolfenden J.L., Taylor M.J.O., et al. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: Prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies // *Heart*. — 2002. — Vol. 88 (3). — P. 271–277.

193. Kilby M.D., Platt C., Whittle M.J., et al. Renin gene expression in fetal kidneys of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome // *Pediatric and Developmental Pathology*. — 2001. — Vol. 4 (2). — P. 175–179.

194. Kline-Fath B.M., Calvo-Garcia M.A., O'Hara S.M., Crombleholme, T. M. Racadio J.M. Twin-twin transfusion syndrome: cerebral ischemia is not the only fetal MR imaging finding. // *Pediatr Radiol*. — 2007. — Vol. 37 . — P. 47–56.

195. Klink J.M.M. van, Koopman H.M., Rijken M., et al. Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Survivors of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome // *Twin Research and Human Genetics*. — 2016. — Vol. 19 (3). — P. 255–261.

196. Klink J.M.M. Van, Koopman H.M., Zwet E.W. Van, et al. Cerebral injury and neurodevelopmental impairment after amnioreduction versus laser surgery in twin-twin transfusion syndrome: A systematic review and meta-analysis // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2013. — Vol. 33 (2). — P. 81–89.

197. Klink J.M.M. van, Koopman H.M., Zwet E.W. van, et al. Improvement in neurodevelopmental outcome in survivors of twin-twin

transfusion syndrome treated with laser surgery // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2014. — Vol. 210 (6). — P. 540.e1-540.e7.

198. Klink J.M.M. Van, Slaghekke F., Balestrierio M.A., et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years in twin-twin transfusion syndrome survivors randomized for the Solomon trial // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2016. — Vol. 214 (1). — P. 113.e1-113.e7.

199. Klink J.M.M. Van, Steenis A. Van, Steggerda S.J., et al. Single fetal demise in monochorionic pregnancies: Incidence and patterns of cerebral injury // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. — 2015. — Vol. 45 (3). — P. 294–300.

200. Knight M., Nelson-Piercy C., Kurinczuk J.J., et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK // Gut. — 2008. — Vol. 57 (7). — P. 951–956.

201. Knijnenburg P.J.C., Slaghekke F., Tollenaar L.S.A., et al. Incidence of and risk factors for residual anastomoses in twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery: A 15-year single-center experience // Fetal Diagnosis and Therapy. — 2019. — Vol. 45 (1). — P. 13–20.

202. Korsakissok M., Groussolles M., Dicky O., et al. Mortality, morbidity and 2-years neurodevelopmental prognosis of twin to twin transfusion syndrome after fetoscopic laser therapy: a prospective, 58 patients cohort study // Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. — 2018. — Vol. 47 (10). — P. 555–560.

203. Kowitt B., Tucker R., Watson-Smith D., et al. Long-term morbidity after fetal endoscopic surgery for severe twin-to-twin transfusion syndrome // Journal of Pediatric Surgery. — 2012. — Vol. 47 (1). — P. 51–56.

204. Kusanovic J.P., Romero R., Espinoza J., et al. Twin-to-twin transfusion syndrome: an antiangiogenic state? // American journal of obstetrics and gynecology. — 2008. — Vol. 198 (4). — P. 382.e1–8.

205. Lenclen R., Ciarlo G., Paupe A., et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years in children born preterm treated by amnioreduction or

fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: comparison with dichorionic twins // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2009. — Vol. 201 (3). — P. 291.e1-291.e5.

206. Lewi L., Cannie M., Blickstein I., et al. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2007. — Vol. 197 (6). — P. 587.e1-587.e8.

207. Lewi L., Deprest J., Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2013. — Vol. 208 (1). — P. 19–30.

208. Lewi L., Gucciardo L., Huber A., et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2008. — Vol. 199 (5). — P. 511.e1-511.e7.

209. Lewi L., Gucciardo L., Miegheem T. Van, et al. Monochorionic diamniotic twin pregnancies: Natural history and risk stratification // Fetal Diagnosis and Therapy. — 2010. — Vol. 27 (3). — P. 121–133.

210. Lewi L., Jani J., Blickstein I., et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2008. — Vol. 199 (5). — P. 514.e1-514.e8.

211. Lewi L., Jani J., Cannie M., et al. Intertwin anastomoses in monochorionic placentas after fetoscopic laser coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: Is there more than meets the eye? // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2006. — Vol. 194 (3). — P. 790–795.

212. Lewi L., Valencia C., Gonzalez E., et al. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester // American Journal of Obstetrics & Gynecology. — 2010. — Vol. 203 (3). — P. 213.e1-213.e4.

213. Li W.F., Chao A.S., Chang S.D., et al. Effects and outcomes of septostomy in twin-to-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser therapy // *BMC Pregnancy and Childbirth*. — 2019. — Vol. 19 (1). — P. 397.

214. Li X., Morokuma S., Fukushima K., et al. Prognosis and long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated twin-to-twin transfusion syndrome // *BMC Pregnancy and Childbirth*. — 2011. — Vol. 11 (1). — P. 32.

215. Lia J, Kuhlman R H.T. De 50 Twin-Twin Transfusion Syndrome Treated by Fetoscopic Neodymium:Yag Laser Occlusion of Chorioangiopagus // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 1993. — Vol. 168 (1). — P. 308.

216. Lia J.E. De, Cruikshank D.P., Keye W.R. Fetoscopic neodymium:Yag laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome // *Obstetrics and Gynecology*. — 1990. — Vol. 75 (6). — P. 1046–1053.

217. Lia J.E. De, Kuhlmann R.S., Emery M.G. Maternal metabolic abnormalities in twin-to-twin transfusion syndrome at mid-pregnancy // *Twin Research*. — 2000. — Vol. 3 (2). — P. 113–117.

218. Lopriore E., Bökenkamp R., Rijlaarsdam M., et al. Congenital heart disease in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery // *Congenital Heart Disease*. — 2007. — Vol. 2 (1). — P. 38–43.

219. Lopriore E., Middeldorp J.M., Oepkes D., et al. Residual Anastomoses After Fetoscopic Laser Surgery in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Frequency, Associated Risks and Outcome // *Placenta*. — 2007. — Vol. 28 (2–3). — P. 204–208.

220. Lopriore E., Middeldorp J.M., Oepkes D., et al. Twin Anemia-Polycythemia Sequence in Two Monochorionic Twin Pairs Without Oligo-Polyhydramnios Sequence // *Placenta*. — 2007. — Vol. 28 (1). — P. 47–51.

221. Lopriore E., Nagel H.T.C., Vandenbussche F.P.H.A., Walther F.J. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion

syndrome // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2003. — Vol. 189 (5). — P. 1314–1319.

222. Lopriore E., Oepkes D., Walther F.J. Neonatal morbidity in twin-twin transfusion syndrome // Early Human Development. — 2011. — Vol. 87 (9). — P. 595–599.

223. Lopriore E., Ortibus E., Acosta-Rojas R., et al. Risk factors for neurodevelopment impairment in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery // Obstetrics and Gynecology. — 2009. — Vol. 113 (2 Pt. 1). — P. 361–366.

224. Lopriore E., Slaghekke F., Middeldorp J.M., et al. Accurate and simple evaluation of vascular Anastomoses in Monochorionic placenta using colored dye // Journal of Visualized Experiments. — 2011. — Vol. 55. — e3208 .

225. Lopriore E., Slaghekke F., Oepkes D., et al. Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS) // Prenatal Diagnosis. — 2010. — Vol. 30 (3). — P. 251–255.

226. Lopriore E., Sueters M., Middeldorp J.M., et al. Neonatal outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser occlusion of vascular anastomoses // Journal of Pediatrics. — 2005. — Vol. 147 (5). — P. 597–602.

227. Lopriore E., Wezel-Meijler G. van, Middeldorp J.M., et al. Incidence, origin, and character of cerebral injury in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2006. — Vol. 194 (5). — P. 1215–1220.

228. Ma Ribó J., Eixarch E., Muñoz M.E., et al. Intestinal complications after antenatal fetoscopic laser ablation in twin-to-twin transfusion syndrome // Journal of Pediatric Surgery. — 2009. — Vol. 45 (1). — P. e5–e8.

229. Mackie F.L., Morris R.K., Kilby M.D. The prediction, diagnosis and management of complications in monochorionic twin pregnancies: The

OMMIT (Optimal Management of Monochorionic Twins) study // *BMC Pregnancy and Childbirth*. — 2017. — Vol. 17 (1). — P. 153.

230. Mahieu-Caputo D., Meulemans A., Martinovic J., et al. Paradoxical activation of the renin-angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome: An explanation for cardiovascular disturbances in the recipient // *Pediatric Research*. — 2005. — Vol. 58 (4). — P. 685–688.

231. Mahieu-Caputo D., Muller F., Joly D., et al. Pathogenesis of twin-twin transfusion syndrome: The renin-angiotensin system hypothesis // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2001. — Vol. 16 (4). — P. 241–244.

232. Maiz N., Staboulidou I., Leal A.M., et al. Ductus venosus Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies // *Obstetrics and Gynecology*. — 2009. — Vol. 113 (4). — P. 860–865.

233. Malshe A., Snowise S., Mann L.K., et al. Preterm delivery after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome: etiology and risk factors // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2017. — Vol. 49 (5). — P. 612–616.

234. Manning N. The influence of twinning on cardiac development // *Early Human Development*. — 2008. — Vol. 84 (3). — P. 173–179.

235. Manning N., Archer N. Cardiac Manifestations of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome // *Twin Research and Human Genetics*. — 2016. — Vol. 19 (3). — P. 246–254.

236. Mari G., Roberts A., Detti L., et al. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: Results of the international amnioreduction registry // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2001. — Vol. 185 (3). — P. 708–715.

237. Marsit C.J., Koestler D.C., Watson-Smith D., et al. Developmental genes targeted for epigenetic variation between twin-twin transfusion syndrome children // *Clinical Epigenetics*. — 2013. — Vol. 5 (1). — P. 18.

238. Mascio D. Di, Khalil A., D'Amico A., et al. Outcome of twin–twin transfusion syndrome according to Quintero stage of disease: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2020. — Vol. 56 (6). — P. 811–820.

239. McDonald S.D., Murphy K.E. Suture choice for cervical cerclage // *Lancet*. — 2022. — Vol. 400 (10361). — P. 1385–1387.

240. McPherson J.A., Odibo A.O., Shanks A.L., et al. Impact of chorionicity on risk and timing of intrauterine fetal demise in twin pregnancies // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2012. — Vol. 207 (3). — P. 190.e1-190.e6.

241. Merhar S.L., Kline-Fath B.M., Meinzen-Derr J., et al. Fetal and postnatal brain MRI in premature infants with twin-twin transfusion syndrome // *Journal of Perinatology*. — 2013. — Vol. 33 (2). — P. 112–118.

242. Merz W., Tchatcheva K., Gembruch U., Kohl T. Maternal complications of fetoscopic laser photocoagulation (FLP) for treatment of twin-twin transfusion syndrome (TTTS) // *Journal of Perinatal Medicine*. — 2010. — Vol. 38 (4). — P. 439–443.

243. Meyer R., Orvieto R., Israel A., et al. Outcomes of singleton versus twin pregnancies in the fifth and sixth decades // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2018. — Vol. 231 . — P. 255–261.

244. Miegheem T. van, Doné E., Gucciardo L., et al. Amniotic fluid markers of fetal cardiac dysfunction in twin-to-twin transfusion syndrome // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2010. — Vol. 202 (1). — P. 48.e1-48.e7.

245. Miegheem T. Van, Eixarch E., Gucciardo L., et al. Outcome prediction in monochorionic diamniotic twin pregnancies with moderately discordant amniotic fluid // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 2011. — Vol. 37 (1). — P. 15–21.

246. Mieghem T. Van, Lewi L., Gucciardo L., et al. The Fetal Heart in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome // *International Journal of Pediatrics*. — 2010. — Vol. 2010 . — P. 1–8.

247. Moaddab A., Nassr A.A., Espinoza J., et al. Twin anemia polycythemia sequence: a single center experience and literature review // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. — 2016. — Vol. 205 . — P. 158–164.

248. Moldenhauer J.S., Johnson M.P. Diagnosis and Management of Complicated Monochorionic Twins // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol. 58 (3). — P. 632–642.

249. Morikawa M., Yamada T., Nakagawa K., et al. Maternal Anemia and Coagulation/Fibrinolysis after Fetoscopic Laser Photocoagulation for Twin-to-Twin Transfusion Syndrome // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2019. — Vol. 84 (5). — P. 477–484.

250. Murgano D., Khalil A., Prefumo F., et al. Outcome of twin- to-twin transfusion syndrome in monochorionic monoamniotic twin pregnancies: a systematic review and meta- analysis // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. — 2019. — Vol. 55 (3). — P. 310–317.

251. Nelson K.B., Ellenberg J.H. Childhood neurological disorders in twins // *Paediatr Perinat Ep.* — 1995. — Vol. 9 . — P. 135–145.

252. Nizard J., Gussi I., Ville Y. Maternal hemodynamic changes following treatment by laser coagulation of placental vascular anastomoses and amnioreduction in twin-to-twin transfusion syndrome // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. — 2006. — Vol. 28 (5). — P. 670–673.

253. O'Donoghue K., Cartwright E., Galea P., Fisk N.M. Stage I twin-twin transfusion syndrome: Rates of progression and regression in relation to outcome // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2007. — Vol. 30 (7). — P. 958–964.

254. Ortibus E., Lopriore E., Deprest J. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a

multicenter prospective cohort study from the first trimester onwards. // *Am J Obstet Gynecol.* — 2009. — Vol. 200 (494). — P. e1– e8.

255. Paepe M.E. de, Shapiro S., Greco D., et al. Placental markers of twin-to-twin transfusion syndrome in diamniotic-monochorionic twins: A morphometric analysis of deep artery-to-vein anastomoses // *Placenta.* — 2010. — Vol. 31 (4). — P. 269–276.

256. Paepe M.E. De, Stopa E., Huang C., et al. Renal tubular apoptosis in twin-to-twin transfusion syndrome // *Pediatric and Developmental Pathology.* — 2003. — Vol. 6 (3). — P. 215–225.

257. Pagani G., D'Antonio F., Khalil A., et al. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: Cohort study and meta-analysis // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* — 2013. — Vol. 42 (1). — P. 6–14.

258. Panchenko A.S., Gaymolenko I.N., Ignat'eva A. V. Bronchopulmonary dysplasia in children: risk factors, immunological and biochemical markers // *Russian Pulmonology.* — 2015. — Vol. 25 (1). — P. 86–92.

259. Papanna R., Habli M., Baschat A.A., et al. Cerclage for cervical shortening at fetoscopic laser photocoagulation in twin-twin transfusion syndrome // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* — 2012. — Vol. 206 (5). — P. 425.e1-425.e7.

260. Park Y.H., Kim Y.N., Im D.H., et al. Neonatal outcomes between discordant monochorionic and dichorionic twins // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* — 2021. — Vol. 34 (13). — P. 2080–2088.

261. Peeters S.H.P., Akkermans J., Westra M., et al. Identification of essential steps in laser procedure for twin-twin transfusion syndrome using the Delphi methodology: SILICONE study // *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* — 2015. — Vol. 45 (4). — P. 439–446.

262. Peeters S.H.P., Stolk T.T., Slaghekke F., et al. Iatrogenic perforation of intertwin membrane after laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2014. — Vol. 44 (5). — P. 550–556.

263. Pettit K.E., Merchant M., Machin G.A., et al. Congenital heart defects in a large, unselected cohort of monochorionic twins // *Journal of Perinatology*. — 2013. — Vol. 33 (6). — P. 457–461.

264. Quarello E., Molho M., Ville Y. Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. — 2007. — Vol. 20 (8). — P. 589–597.

265. Quintero R.A., Chmait R.H., Bornick P.W., Kontopoulos E.V. Trocar-assisted selective laser photocoagulation of communicating vessels: A technique for the laser treatment of patients with twintwin transfusion syndrome with inaccessible anterior placentas // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. — 2010. — Vol. 23 (4). — P. 330–334.

266. Quintero R.A., Comas C., Bornick P.W., et al. Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2000. — Vol. 16 (3). — P. 230–236.

267. Quintero R.A., Ishii K., Chmait R.H., et al. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. — 2007. — Vol. 20 (10). — P. 763–768.

268. Quintero R.A., Kontopoulos E., Chmait R.H. Laser Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome // *Twin Research and Human Genetics*. — 2016. — Vol. 19 (3). — P. 197–206.

269. Quintero R.A., Martínez J.M., López J., et al. Individual placental territories after selective laser photocoagulation of communicating vessels in

twin-twin transfusion syndrome // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2005. — Vol. 192 (4). — P. 1112–1118.

270. Quintero R.A., Morales W.J., Allen M.H., et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome // Journal of Perinatology. — 1999. — Vol. 19 (8 PART. 1). — P. 550–555.

271. Quintero R.A., Morales W.J., Mendoza G., et al. Selective Photocoagulation of Placental Vessels in Twin-Twin Transfusion Syndrome // Obstetrical & Gynecological Survey. — 1998. — Vol. 53 (5). — P. 97–103.

272. Richter J., Henry A., Ryan G., et al. Amniopatch procedure after previable iatrogenic rupture of the membranes: A two-center review // Prenatal Diagnosis. — 2013. — Vol. 33 (4). — P. 391–396.

273. Roberts D., Neilson J.P., Kilby M.D., Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2014. — Vol. 2014 (1). — CD002073 .

274. Robertson E.G., Neer K.J. Placental injection studies in twin gestation // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1983. — Vol. 147 (2). — P. 170–174.

275. Robinson A., Teoh M., Edwards A., et al. Fetal brain injury in complicated monochorionic pregnancies: diagnostic yield of prenatal MRI following surveillance ultrasound and influence on prognostic counselling // Prenatal Diagnosis. — 2017. — Vol. 37 (6). — P. 611–627.

276. Robyr R., Lewi L., Salomon L.J., et al. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2006. — Vol. 194 (3). — P. 796–803.

277. Rossi A.C., D'Addario V. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2008. — Vol. 198 (2). — P. 147–152.

278. Rossi A.C., D'Addario V. Comparison of donor and recipient outcomes following laser therapy performed for twin-twin transfusion syndrome: A meta-analysis and review of literature // *American Journal of Perinatology*. — 2009. — Vol. 26 (1). — P. 27–32.

279. Rossi A.C., D'Addario V. Twin-twin transfusion syndrome // *Minerva Ginecologica*. — 2009. — Vol. 61 (2). — P. 153–165.

280. Rossi A.C., Vanderbilt D., Chmait R.H. Neurodevelopmental outcomes after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome: A systematic review and meta-analysis // *Obstetrics and Gynecology*. — 2011. — Vol. 118 (5). — P. 1145–1150.

281. Roth C.L., Sathyanarayana S. Mechanisms affecting neuroendocrine and epigenetic regulation of body weight and onset of puberty: Potential implications in the child born small for gestational age (SGA) // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. — 2012. — Vol. 13 (2). — P. 129–140.

282. Rustico M.A., Consonni D., Lanna M., et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: changing patterns in umbilical artery Doppler flow and outcomes // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2017. — Vol. 49 (3). — P. 387–393.

283. Sago H., Ishii K., Sugibayashi R., et al. Fetoscopic laser photocoagulation for twin–twin transfusion syndrome // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. — 2018. — Vol. 44 (5). — P. 831–839.

284. Salomon L.J., Rytqvist L., Aegerter P., et al. Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2010. — Vol. 203 (5). — P. 444.e1–444.e7.

285. Sananès N., Gabriele V., Weingertner A.S., et al. Evaluation of long-term neurodevelopment in twin–twin transfusion syndrome after laser therapy // *Prenatal Diagnosis*. — 2016. — Vol. 36 (12). — P. 1139–1145.

286. Sarno L., Maruotti G.M., Donadono V., et al. Risk of preeclampsia: comparison between dichorionic and monochorionic twin pregnancies // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2014. — Vol. 27 (10). — P. 1080–1081.

287. Sebire N.J., D'Ercole C., Carvelho M., et al. Inter-twin membrane folding in monochorionic pregnancies // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* — 1998. — Vol. 11 (5). — P. 324–327.

288. Sebire N.J., Souka A., Skentou H., et al. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome // *Human Reproduction.* — 2000. — Vol. 15 (9). — P. 2008–2010.

289. Sela H.Y., Simpson L.L. Preterm premature rupture of membranes complicating twin pregnancy: management considerations. // *Clin Obstet Gynecol.* — 2011. — Vol. 54 (2). — P. 321–329.

290. Senat M.-V., Deprest J., Boulvain M., et al. Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome // *New England Journal of Medicine.* — 2004. — Vol. 351 (2). — P. 136–144.

291. Seo K., Ichizuka K., Okai T., et al. Treatment of twin-reversed arterial perfusion sequence using high-intensity focused ultrasound // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* — 2019. — Vol. 54 (1). — P. 128–134.

292. Shamshirsaz A.A., Dildy G.A. Reducing Maternal Mortality and Severe Maternal Morbidity: The Role of Critical Care // *Clin Obstet Gynecol.* — 2018. — Vol. 61 (2). — P. 359–371.

293. Shaw C.J., Civalé J., Botting K.J., et al. Noninvasive high-intensity focused ultrasound treatment of twin-twin transfusion syndrome: A preliminary in vivo study // *Science Translational Medicine.* — 2016. — Vol. 8 (347).

294. Sheales M.P., Sheth S., Edwards A.G., Carden S.M. Discordant retinopathy of prematurity in twin anemia-polycythemia sequence // *Journal of AAPOS.* — 2017. — Vol. 21 (2). — P. 173–174.

295. Shek N.W.M., Hillman S.C., Kilby M.D. Single-twin demise: Pregnancy outcome // *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. — 2014. — Vol. 28 (2). — P. 249–263.

296. Simpson L.L. Twin-twin transfusion syndrome // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2013. — Vol. 208 (1). — P. 3–18.

297. Simpson L.L., Marx G.R., Elkadry E.A., D'alton M.E. Cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome: A prospective, longitudinal study // *Obstetrics and Gynecology*. — 1998. — Vol. 92 (4). — P. 557–562.

298. Slaghekke F., Kist W.J., Oepkes D., et al. TAPS and TOPS: Two distinct forms of fetofetal transfusion in monochorionic twins // *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. — 2009. — Vol. 213 (6). — P. 248–254.

299. Slaghekke F., Kist W.J., Oepkes D., et al. Twin anemia-polycythemia sequence: Diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2010. — Vol. 27 (4). — P. 181–190.

300. Slaghekke F., Lewi L., Middeldorp J.M., et al. Residual anastomoses in twin-twin transfusion syndrome after laser: The Solomon randomized trial // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2014. — Vol. 211 (3). — P. 285.e1-285.e7.

301. Slaghekke F., Lopriore E., Lewi L., et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial // *The Lancet*. — 2014. — Vol. 383 (9935). — P. 2144–2151.

302. Slaghekke F., Oepkes D. Solomon Technique Versus Selective Coagulation for Twin-Twin Transfusion Syndrome // *Twin Research and Human Genetics*. — 2016. — Vol. 19 (3). — P. 217–221.

303. Slaghekke F., Zhao D.P., Middeldorp J.M., et al. Antenatal management of twin-twin transfusion syndrome and twin anemia-polycythemia sequence // *Expert Review of Hematology*. — 2016. — Vol. 9 (8). — P. 815–820.

304. Snowise S., Mann L.K., Moise K.J., et al. Preterm prelabor rupture of membranes after fetoscopic laser surgery for twin–twin transfusion syndrome // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2017. — Vol. 49 (5). — P. 607–611.

305. Sparks T.N., Cheng Y.W., Phan N., Caughey A.B. Does risk of preeclampsia differ by twin chorionicity? // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* — 2013. — Vol. 26 (13). — P. 1273–1277.

306. Spong C.Y., Mercer B.M., D’Alton M., et al. Timing of indicated late-preterm and early-term birth // *Obstetrics and Gynecology*. — 2011. — Vol. 118 (2). — P. 323–333.

307. Spruijt M., Steggerda S., Rath M., et al. Cerebral injury in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery // *Obstetrics and Gynecology*. — 2012. — Vol. 120 (1). — P. 15–20.

308. Spruijt M.S., Lopriore E., Tan R.N.G.B., et al. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome: Is there still room for improvement? // *Journal of Clinical Medicine*. — 2019. — Vol. 8 (8).

309. Stagnati V., Zanardini C., Fichera A., et al. Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2017. — Vol. 49 (5). — P. 573–582.

310. Steggerda S., Lopriore E., Sueters M., et al. Twin-to-Twin Transfusion Syndrome, Vein of Galen Malformation, and Transposition of the Great Arteries in a Pair of Monochorionic Twins: Coincidence or Related Association? // *Pediatric and Developmental Pathology*. — 2006. — Vol. 9 (1). — P. 52–55.

311. Stirnemann J., Chalouhi G., Essaoui M., et al. Fetal brain imaging following laser surgery in twin-to-twin surgery // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. — 2018. — Vol. 125 (9). — P. 1186–1191.

312. Stone J., Kohari K.S. Higher-order Multiples // Clin Obstet Gynecol. — 2015. — Vol. 58 (3). — P. 668–675.

313. Sueters M., Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anaemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence // Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. — 2014. — Vol. 28 (2). — P. 215–226.

314. Sugama S., Kusano K. Monozygous twin with polymicrogyria and normal co-twin // Pediatric Neurology. — 1994. — Vol. 11 (1). — P. 62–63.

315. Tan T.Y.T., Denbow M.L., Cox P.M., et al. Occlusion of arterio-arterial anastomosis manifesting as acute twin-twin transfusion syndrome // Placenta. — 2004. — Vol. 25 (2–3). — P. 238–242.

316. Taylor-Clarke M.C., Matsui H., Roughton M., et al. Ventricular strain changes in monochorionic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2013. — Vol. 208 (6). — P. 462.e1-462.e6.

317. Todyrenchuk L., Russo F.M., Pozzi E., et al. Stillbirths in singletons, dichorionic and monochorionic twins: a comparison of risks and causes // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. — 2013. — Vol. 170 (1). — P. 131–136.

318. Tollenaar L.S.A., Lopriore E., Middeldorp J.M., et al. Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. — 2019. — Vol. 53 (6). — P. 788–793.

319. Tollenaar L.S.A., Slaghekke F., Klink J.M.M. van, et al. Twin-Twin Transfusion Syndrome with Anemia-Polycythemia: Prevalence, Characteristics, and Outcome // Journal of Clinical Medicine. — 2019. — Vol. 8 (8). — P. 1129.

320. Tollenaar L.S.A., Slaghekke F., Middeldorp J.M., et al. Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic

Criteria, Perinatal Management, and Outcome // *Twin Research and Human Genetics*. — 2016. — Vol. 19 (3). — P. 222–233.

321. Tosello B., Blanc J., Haumonté J.B., et al. Short and medium-term outcomes of live-born twins after fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome // *Journal of Perinatal Medicine*. — 2014. — Vol. 42 (1). — P. 99–105.

322. Townsend R., D'Antonio F., Sileo F.G., et al. Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2019. — Vol. 53 (1). — P. 36–46.

323. Townsend R., Khalil A. Twin pregnancy complicated by selective growth restriction // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. — 2016. — Vol. 28 (6). — P. 485–491.

324. Ulfig N., Nickel J., Saretzki U. Alterations in myelin formation in fetal brains of twins. // *Pediatr Neurol*. — 1998. — Vol. 19 . — P. 287–293.

325. Umur A., Gemert M.J.C. Van, Nikkels P.G.J., Ross M.G. Monochorionic twins and twin-twin transfusion syndrome: The protective role of arterio-arterial anastomoses // *Placenta*. — 2002. — Vol. 23 (2–3). — P. 201–209.

326. Valsky D. V., Eixarch E., Martinez J.M., et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: Pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. — 2010. — Vol. 15 (6). — P. 342–348.

327. Vanderbilt D.L., Schrager S.M., Llanes A., Chmait R.H. Prevalence and risk factors of cerebral lesions in neonates after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2012. — Vol. 207 (4). — P. 320.e1-320.e6.

328. Vayssière C., Benoist G., Blondel B., et al. Twin pregnancies: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists

and Obstetricians (CNGOF) // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. — 2011. — Vol. 156 (1). — P. 12–17.

329. Verbeek L., Slaghekke F., Favre R., et al. Short-Term Postnatal Renal Function in Twin Anemia-Polycythemia Sequence // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2016. — Vol. 39 (3). — P. 192–197.

330. Verbeek L., Slaghekke F., Sueters M., et al. Hematological disorders at birth in complicated monochorionic twins // *Expert Review of Hematology*. — 2017. — Vol. 10 (6). — P. 525–532.

331. Victoria A., Mora G., Arias F. Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins // *Obstetrics & Gynecology*. — 2001. — Vol. 97 (2). — P. 310–315.

332. Ville Y., Hecher K., Ogg D., et al. Successful outcome after Nd : YAG laser separation of chorioangiopagus- twins under sonoendoscopic control // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 1992. — Vol. 2 (6). — P. 429–431.

333. Ville Y., Hyett J., Hecher K., Nicolaides K. Preliminary Experience with Endoscopic Laser Surgery for Severe Twin–Twin Transfusion Syndrome // *New England Journal of Medicine*. — 1995. — Vol. 332 (4). — P. 224–227.

334. Villiers S.F. de, Slaghekke F., Middeldorp J.M., et al. Arterio-arterial vascular anastomoses in monochorionic placentas with and without twin-twin transfusion syndrome // *Placenta*. — 2012. — Vol. 33 (8). — P. 652–654.

335. Villiers S.F. de, Slaghekke F., Middeldorp J.M., et al. Placental characteristics in monochorionic twins with spontaneous versus post-laser twin anemia–polycythemia sequence // *Placenta*. — 2013. — Vol. 34 (5). — P. 456–459.

336. Villiers S.F. de, Zhao D.P., Cohen D., et al. Correlation between veno-venous anastomoses, TTTS and perinatal mortality in monochorionic twin pregnancies. // *Placenta*. — 2015. — Vol. 36 (5). — P. 603–606.

337. Wagner S., Repke J.T., Ural S.H. Overview and Long-term Outcomes of Patients Born With Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. // *Reviews in obstetrics & gynecology*. — 2013. — Vol. 6 (3–4). — P. 149–154.

338. Wee L.Y., Taylor M., Watkins N., et al. Characterisation of deep arterio-venous anastomoses within monochorionic placentae by vascular casting // *Placenta*. — 2005. — Vol. 26 (1). — P. 19–24.

339. Wijngaard J.P.H.M. van den, Gemert M.J.C. van, Lopriore E., et al. Case Report: Twin-to-Twin Transfusion Syndrome Resulting from Placental Collateral Artery Development // *Placenta*. — 2008. — Vol. 29 (2). — P. 220–223.

340. Winden K.R. van, Quintero R.A., Kontopoulos E. v., et al. Perinatal survival in cases of twin-twin transfusion syndrome complicated by selective intrauterine growth restriction // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. — 2015. — Vol. 28 (13). — P. 1549–1553.

341. Winden K.R. van, Quintero R.A., Kontopoulos E.V., et al. Pre-operative twin anemia/polycythemia in the setting of twin-twin transfusion syndrome (TTTS) // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2015. — Vol. 37 (4). — P. 274–280.

342. Witteveen T., Akker T. Van Den, Zwart J.J., et al. Severe acute maternal morbidity in multiple pregnancies: A nationwide cohort study // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2016. — Vol. 214 (5). — P. 641.e1-641.e10.

343. Wohlmuth C., Boudreaux D., Moise K.J., et al. Cardiac pathophysiology in twin–twin transfusion syndrome: new insights into its evolution // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2018. — Vol. 51 (3). — P. 341–348.

344. Wu D., Huang L., He Z., et al. Preeclampsia in twin pregnancies: association with selective intrauterine growth restriction // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* — 2016. — Vol. 29 (12). — P. 1967–1971.

345. Yamamoto M., Murr L. El, Robyr R., et al. Incidence and impact of perioperative complications in 175 fetoscopy-guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2005. — Vol. 193 (3). — P. 1110–1116.

346. Yamamoto M., Nasr B., Ortqvist L., et al. Intertwin discordance in umbilical venous volume flow: A reflection of blood volume imbalance in twin-to-twin transfusion syndrome // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2007. — Vol. 29 (3). — P. 317–320.

347. Yamamoto R., Ishii K., Muto H., et al. The use of amniotic fluid discordance in the early second trimester to predict severe twin-twin transfusion syndrome // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2013. — Vol. 34 (1). — P. 8–12.

348. Yeaton-Massey A., Sparks T.N., Norton M.E., et al. Twin chorionicity and zygosity both vary with maternal age // *Prenat Diagn*. — 2021. — Vol. 41 (9). — P. 1074–1079.

349. Youssry M.A., Radwan A.M., Gebreel M.A., Patel T.A. Prevalence of Maternal Anemia in Pregnancy: The Effect of Maternal Hemoglobin Level on Pregnancy and Neonatal Outcome // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2018. — Vol. 08 (07). — P. 676–687.

350. Zhao D.P., Villiers S.F. de, Slaghekke F., et al. Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas // *Placenta*. — 2013. — Vol. 34 (7). — P. 589–593.

351. Zhou S., Yang Y., Zhang X., et al. Perinatal outcomes of twin pregnancies with preterm premature rupture of the membranes at 24-34 weeks' gestation // *Sci Rep*. — 2021. — Vol. 11 (1). — P. 23419.

352. Zin A., Gole G.A. Retinopathy of Prematurity-Incidence Today // *Clinics in Perinatology*. — 2013. — Vol. 40 (2). — P. 185–200.

353. Multiple pregnancy: antenatal care for Multiple pregnancy:
antenatal care for twin and triplet pregnancies twin and triplet pregnancies
Clinical guideline 2011. — (September 2011).