

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

На правах рукописи

Суханова Дарья Игоревна

**СИНДРОМ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОЙ ТРАНСФУЗИИ ПРИ
МОНОХОРИАЛЬНОЙ БИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕ.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕТОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ
КОАГУЛЯЦИИ СОСУДИСТЫХ АНАСТОМОЗОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
Панина Ольга Борисовна,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Особенности монокориальной двойни	11
1.2 Клиническая картина синдрома фето-фетальной трансфузии	20
1.3 Основные критерии диагностики СФФТ.....	21
1.4 Лечение СФФТ	23
1.5 Отдаленные осложнения у детей, рожденных после перенесенного СФФТ .	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	35
2.1 Дизайн исследования	35
2.2 Пациенты и материалы исследования.....	36
2.3 Методы исследования	39
2.4 Статистические методы исследования.....	45
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1 Результаты лечения СФФТ	47
3.1.1 Неблагоприятные результаты оперативного лечения у пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ.....	47
3.1.2 Благоприятные результаты оперативного лечения у пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ.....	50
3.2 Отдаленные результаты развития детей из МХБА двойни, осложненной СФФТ после ФЛКА	54
3.3 Гестационные осложнения, локализация плаценты, сроки проведения ФЛКА у пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ, и исходы беременности	58
3.4 Стадии СФФТ при МХБА двойне, сроки проведения ФЛКА и исходы беременности	65
3.5 Методики ФЛКА, интра- и постоперационные осложнения у пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ, и исходы беременности	70
3.6 Методики и эффективность ФЛКА с 2005 года по 2018 год.....	76
3.7 Прогнозирование исходов МХБА двойни, осложненной СФФТ, после проведения ФЛКА.....	78
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	84
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Многоплодная беременность ассоциирована с высокими рисками неблагоприятных исходов [1, 12]. Среди монозиготных двоен чаще всего формируется монохориальный биамниотический тип плацентации (МХБА). Смертность плодов при монохориальной двойне в два раза выше, чем при бихориальной, существенно возрастает вероятность развития осложнений беременности и их тяжесть [12, 51]. МХБА плацентация может привести к развитию гемодинамических нарушений между двумя плодами, наиболее распространенным из которых является синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ), встречающийся в 15–20% случаев [43].

При СФФТ из-за неравномерного обмена кровью по межплодовым анастомозам кровь оттекает от плода-донора к плоду-реципиенту. Анастомозы, связывающие сосуды одного плода с сосудами другого, шунтируют кровоток по градиенту давления, в результате чего в системе плода-донора развивается недостаток кровоснабжения, а в системе реципиента происходит перегрузка [69, 103]. При отсутствии лечения вероятность гибели одного или двух плодов может достигать 100%, при этом один плод выживает у небольшой части беременных [21, 123]. Паллиативный метод лечения – амниодренирование – повышает вероятность благоприятных исходов беременности до 40–50% [40]. В 1990–1995 годах была разработана методика патогенетического лечения СФФТ – фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов (ФЛКА), при которой непосредственно коагулируются сосуды, осуществляющие обмен кровью между системами донора и реципиента [39, 129].

Вероятность благоприятного исхода после выполнения ФЛКА в настоящее время составляет от 70% до 90% [91]. Исходы зачастую зависят от клинических факторов, таких, как степень тяжести СФФТ на момент выполнения операции и наличие развившихся осложнений беременности. Исходная методика выполнения ФЛКА – неселективная коагуляция анастомозов – обеспечивала небольшую прирост выживаемости двух плодов по сравнению с амниоредукцией, но уменьшала вероятность развития отдаленных осложнений СФФТ у родившихся детей [161].

Неблагоприятные исходы после выполнения ФЛКА часто связаны с наличием резидуальных анастомозов, по которым сохраняется шунтирующий ток между плодами. Последующие модификации методики – селективная коагуляция анастомозов и полное разобщение плацент по методике Соломон позволили достигнуть существенного улучшения исходов, в некоторых исследованиях выживаемость плодов достигает 90%, а у выживших детей уменьшилась вероятность развития отдаленных осложнений [139].

Несмотря на значительные успехи в лечении СФФТ сохранились нерешенные вопросы, которые требуют проведения дополнительных исследований. Селективность выполнения лазерной коагуляции может быть нарушена расположением анастомозов на сосудистом экваторе плаценты, препятствующем визуализации, и другими неблагоприятными факторами [33]. Хирургическая коррекция СФФТ направлена на улучшение исходов беременности и уменьшение числа отдаленных осложнений, что диктует необходимость выявления факторов, которые могут неблагоприятно повлиять на лечение СФФТ. Уменьшение воздействия этих факторов может повысить долю благоприятных исходов и снизить количество осложнений.

Степень разработанности темы

В связи с относительной редкостью синдрома фето-фетальной трансфузии до настоящего времени не разработаны общепринятые клинические рекомендации по лечению данного синдрома. Фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов, как показано во многих исследованиях, является наиболее эффективным способом коррекции СФФТ, и в настоящее время обоснованность ее выполнения не подвергается сомнению. Разработаны три основные методики выполнения ФЛКА: неселективная коагуляция анастомозов, селективная коагуляция анастомозов и коагуляция по методике Соломон. В ряде клинических исследований коагуляция межплодовых сосудистых анастомозов по методике Соломон связана с лучшими ближайшими и отдаленными исходами лечения [128]. Тем не менее, многие аспекты выполнения ФЛКА, перинатальные исходы и отдаленные результаты развития детей изучены недостаточно.

Во многих случаях выбор методики коагуляции, успешность ее выполнения и исходы лечения зависят от различных клинических факторов. Наиболее изучены факторы, связанные с анастомозами различных типов и интенсивностью кровотока по анастомозам. Влияние клинических факторов на исходы СФФТ изучено в меньшей степени и представляет значительный интерес. Важным с практической точки зрения является выбор методики лечения СФФТ в зависимости от гестационного срока, поскольку в литературе встречаются противоположные мнения об эффективности ФЛКА после 26-й недели беременности, для решения этого вопроса требуются дополнительные исследования влияния срока выполнения вмешательства на исходы лечения [162]. В литературе нет информации об использовании прогностических моделей для расчета вероятности успешных исходов лечения СФФТ, также недостаточно информации о влиянии клинических факторов на выживаемость одного или двух плодов.

Опубликованных в настоящее время данных о лечении СФФТ недостаточно для создания универсальных клинических рекомендаций, которые позволили бы заранее выбирать тактику лечения с прогнозируемыми исходами. Многие аспекты клинического применения ФЛКА при СФФТ требуют дальнейшего изучения и могут быть оптимизированы для получения наилучших результатов.

Цель исследования – повысить эффективность фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов в лечении синдрома фето-фетальной трансфузии при монохориальной биамниотической двойне.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность ФЛКА вне зависимости от техники операции в лечении СФФТ при МХБА двойне.
2. Изучить перинатальные исходы детей из МХБА двойни, осложненной СФФТ, после ФЛКА.
3. Изучить отдаленные результаты развития детей из МХБА двойни, осложненной СФФТ, после ФЛКА.

4. Определить значимость числа и диаметра межплодовых сосудистых анастомозов в отношении перинатальных исходов и отдаленных результатов развития детей.

5. Определить частоту неспецифических осложнений беременности и их влияние на перинатальные исходы и отдаленные результаты развития детей, перенесших СФФТ.

6. Выявить факторы риска неэффективности ФЛКА в лечении СФФТ.

7. Оценить эффективность ФЛКА в лечении СФФТ в зависимости от применяемой методики

Научная новизна

Полученные результаты обосновывают целесообразность изучения перинатальных исходов и отдаленных результатов развития детей из МХБА двойни, осложненной СФФТ, после выполнения ФЛКА для определения факторов, влияющих на прогноз заболевания и лечения.

Описаны структура осложнений, развивающихся у перенесших СФФТ детей в ближайшие и отдаленные сроки после рождения, а также частота: неврологических осложнений, ретинопатии недоношенных, патологий сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта.

В работе изучены количественные и качественные характеристики межплодовых сосудистых анастомозов и их влияние на исходы беременности при СФФТ, причем показано негативное влияние крупных анастомозов.

Установлено, что расположение плаценты на передней стенке матки, проведение операции в срок менее 20 недель, стадия синдрома III-IV, использование не-селективной методики ФЛКА уменьшают шанс благоприятного исхода. Показано, что перинатальные исходы и отдаленные результаты развития детей из МХБА двойни, осложненной СФФТ, после ФЛКА во многом определяются гестационным сроком при рождении.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложен диагностический алгоритм действий, который в клинической практике позволяет выбрать адекватную тактику лечения СФФТ. Показано, что

проведение операции ФЛКА в срок более 20 недель беременности чаще приводит к благоприятному результату. Предпочтительной техникой ФЛКА является коагуляция сосудистых анастомозов по методике Соломон, при которой вероятность благоприятного исхода беременности выше по сравнению с другими модификациями ФЛКА. Исходя из этого, методика Соломон должна быть использована во всех ситуациях, когда возможно ее выполнение.

Установлено, что на исход беременности, осложненной СФФТ, после лечения ФЛКА не оказывают влияние такие показатели, как: продолжительность операции, общее количество сосудистых плацентарных анастомозов, наличие неспецифических осложнений беременности (ИЦН, анемия, преэклампсия).

Проведенное исследование позволило произвести кросс-валидацию регрессионной модели, сформулировано уравнение регрессии, с помощью которого можно рассчитать вероятность благоприятных исходов СФФТ на основании клинических факторов риска.

Методология и методы исследования

В исследование включено 173 пациентки с СФФТ II-III стадии, которым была проведена фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов. Пациенткам было выполнено клиническое обследование, собран анамнез, определена стадия СФФТ. Выбор методики ФЛКА определялся конкретной клинической ситуацией. Проводилась оценка осложнений беременности, в раннем послеродовом периоде (после рождения плаценты) изучались особенности системы кровоснабжения в плацентах. Проводилась также оценка перинатальных исходов и отдаленных результатов развития детей методом интервьюирования. Результаты исследования оценены методами параметрической статистики, с помощью логистической регрессии и ROC-анализа получены модель для расчета вероятности исходов беременности при СФФТ и определены факторы риска неблагоприятных исходов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов – патогенетический метод лечения синдрома фето-фетальной трансфузии, эффективность которого в данном исследовании составляет 70,5%.

2. Перинатальные исходы у детей, родившихся из МХБА, осложненной СФФТ, характеризуются высокой частотой недоношенности. В структуре отдаленных результатов развития детей, перенесших СФФТ, после ФЛКА преобладают патологии ЦНС, ретинопатия недоношенных и заболевания сердечно-сосудистой системы.

3. Неблагоприятные исходы СФФТ связаны со степенью его тяжести, числом крупных анастомозов, локализацией плаценты на передней стенке матки и сроком проведения ФЛКА до 20 недель.

4. ФЛКА по методике Соломон характеризуется наибольшей долей благоприятных исходов – 96,6%.

Степень достоверности результатов исследования

Проведено когортное проспективное исследование, в которое вошли 173 пациентки. Размер выборки достаточен для использования чувствительных параметрических методов исследования, мощность исследования достаточна для заключения о наличии или отсутствии статистически значимых различий между изучаемыми группами. Статистические тесты и моделирование с помощью метода логистической регрессии выполнены с использованием программного обеспечения MedCalc (version 11.2, 2011 MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). Использован уровень статистической значимости $\alpha = 0,05$. Мощность исследования составила более 80%.

Стадирование СФФТ, диагностические исследования и клиническая оценка выполнены на основании общепринятых клинических рекомендаций, с использованием сертифицированного медицинского оборудования. Фетальная лазерная коагуляция анастомозов выполнена сертифицированным хирургическим оборудованием «Karl Storz», «Dornier». Методики проведения оперативного вмешательства соответствовали медицинским стандартам на момент выполнения ФЛКА.

Апробация работы

Основные положения научной 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); XVIII Ассамблеи «Здоровая Москва» (Москва, 2020), XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2021).

Апробация диссертационной работы 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 педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова МЗ РФ, сотрудников ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ (протокол № 11 от 10 июня 2021 г.).

Личный вклад автора

Автор лично выполнил исследование, провел работу по диагностике и лечению пациентов, сформировал электронную базу данных, выполнил статистическую обработку данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, участвовал в проведении операций. Диссертант лично участвовал в подготовке и публикации печатных работ по теме научной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальности 3.1.4 «Акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования, а именно пунктам 2, 3, 4, 5 паспорта «Акушерства и гинекологии».

Реализация и внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в лечебную практику ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ (главный врач – к. м. н. О. А. Латышкевич) и Клинического госпиталя MD Group (главный врач – Нормантович Т. О.). Материалы диссертационной работы используются в цикле лекций и семинаров для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М. В. Ломоносова.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 4 печатные работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах печатного текста, состоит из четырех глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 172 источника, из них – 12 отечественных и 160 – зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 13 таблицами и 36 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности монохориальной двойни

Многоплодной называется беременность, при которой в организме женщины одновременно развиваются два или большее число плодов. В настоящее время во всем мире наблюдается тенденция к увеличению числа многоплодных беременностей. Увеличивают вероятность наступления многоплодной беременности высокий паритет, вспомогательные репродуктивные технологии, возраст старше 35 лет. Течение беременности, родов и послеродового периода при многоплодной беременности существенно отличается от одноплодной. Риск серьезных осложнений для матери и плода значимо выше у таких пациенток и может достигать 85%. Заболеваемость и смертность при многоплодной беременности по разным источникам в 3–7 раз выше по сравнению с одноплодной беременностью. Так, по данным литературы, уровень перинатальной смертности при многоплодной беременности в 5 раз выше, чем при одноплодной, внутриутробная гибель плода происходит в 4 раза чаще, неонатальная – в 6 раз [1, 12]. Вероятность осложнений прямо пропорциональна порядку многоплодия [12].

В 2017 году доля многоплодных беременностей в Российской Федерации по данным фонда социального страхования составила 1,11%, в том числе 0,015% беременностей с рождением 3 и более детей [11]. Бихориальные биамниотические двойни составляют 60–70% от общего числа многоплодных беременностей. Доля монохориальной моноамниотической двойни может достигать 36%, доля моноамниотических двоен составляет около 2% [12].

Двойни бывают двуяйцевыми (дизиготными) и однайцевыми (монозиготными). Дети из двуяйцевой двойни называются двойняшками (в зарубежной литературе – "fraternal или not identical"), а дети из однайцевой двойни – близнецами (в зарубежной литературе – "identical"). «Двойняшки» могут быть как одно-, так и разнополыми, а «близнецы» бывают только однополыми [12].

При однайцевой двойне оплодотворяется одна яйцеклетка. Число формирующихся плацент при этом типе двойни зависит от срока деления единственной

оплодотворенной яйцеклетки. Если деление происходит в течение первых 3 суток после оплодотворения (до стадии морулы), то формируются два эмбриона, два амниона, два хориона/плаценты. Межплодовая перегородка, как и при двуяйцевой двойне, состоит из четырех слоев. Такая однайцевая двойня также называется бихориальной биамниотической [53].

В 70% наблюдений монозиготных беременностей развивается монохориальная биамниотическая двойня, когда у плодов имеется общая плацента, и они разделены плодовыми мембранами: если сформировались два эмбриона, два амниона и один хорион, то деление яйцеклетки произошло в интервале 3–8 суток после оплодотворения (на стадии бластоцисты). Межплодовая перегородка при этом состоит из двух слоев амниона [40].

При делении яйцеклетки в интервале 8–13 дней после оплодотворения формируются один хорион и два эмбриона, окруженные единой амниотической оболочкой, т. е. межплодовая перегородка отсутствует. Такая однайцевая двойня является монохориальной моноамниотической (МА). Частота МА двойни составляет 5–10% среди монохориальных двоен [102]. Результатом деления оплодотворенной яйцеклетки в более поздние сроки (после 13-го дня), когда уже сформированы зародышевые (эмбриональные) диски, являются сросшиеся двойни [80].

Монохориальный тип плацентации является неблагоприятным фактором для развития многочисленных осложнений беременности. Авторы отмечают, что уровень перинатальной смертности при монохориальном типе плацентации более чем в 2 раза выше такового при бихориальном. С хориальностью коррелирует также высокий риск преждевременных родов при многоплодной беременности [12, 51].

Л. Г. Сичинава и соавт. в своей работе показали, что частота преждевременных родов при многоплодной беременности (двойня) составляет 64,2% [8]. Эти данные сопоставимы с иностранными исследованиями. М. Gardner указывает, что частота преждевременных родов при многоплодной двойне составляет 54%. При монохориальной двойне более 65% беременных пациенток рожают при сроке 32–37 недель, около 10% – до 32 недель, и только треть – при доношенных сроках [58].

При многоплодной беременности вероятность развития преэклампсии составляет 30–40%. Преэклампсия при монохориальном многоплодии характеризуется тяжелым течением, более ранним началом по сравнению с одноплодной беременностью, что связано с большей массой плаценты («гиперплацентоз») [59].

Другим осложнением, возникающим у беременных двойней, является анемия, частота которой колеблется от 50 до 100% в зависимости от принятых диагностических критериев. Причина возникновения выраженной физиологической анемии у беременных заключается в увеличении объема плазмы крови и относительном снижении гематокрита и уровня гемоглобина. Наиболее ярко клиническая картина проявляется во II триместре. Помимо физиологической анемии, возможно развитие железодефицитной анемии, что связано с увеличением эритропоэза, который приводит к истощению запасов железа в организме беременной женщины. Дифференциальный диагноз физиологической и железодефицитной анемии основан на исследовании мазков крови [38, 92, 134, 147].

Наряду с вышеперечисленными осложнениями, истмико-цервикальная недостаточность также чаще развивается при монохориальной беременности [43]. Более высокий риск осложнений приводит к тому, что частота перинатальной смертности при монозиготной двойне более чем в 3 раза выше по сравнению с дизиготной [43].

Монохориальная биамниотическая двойня нередко характеризуется наличием особых анатомических связей между системами гемокрикуляции плодов, что приводит к развитию специфических осложнений. К их числу относятся: синдром фето-фетальной трансфузии (15–20%), селективная задержка роста одного из плодов (15–20%), синдром анемии-полицитемии (5–10%), синдром обратной артериальной перфузии (2 %) [43].

При многоплодии частота развития задержки роста одного плода (*синдром селективной задержки роста одного из плодов*) в 3–10 раз выше, чем при одноплодной беременности, и достигает 34% при монохориальной двойне и 23% при бихориальной двойне [25, 126, 155]. На более высокую частоту и тяжесть ЗРП одного из плодов при МХ типе плацентации (по сравнению с БХ двойней) указывает

большое число исследователей. Отмечают, что это связано с неравнозначным распределением сосудистого русла плаценты между плодами [9, 13].

По данным некоторых авторов, в основе дискордантного роста при МХ двойне лежит неравномерное распределение площади плаценты между плодами, что приводит к селективному ограничению роста [18, 26, 28]. Одной из причин дискордантного роста плодов является краевое/оболочечное прикрепление пуповины [2, 4, 8]. Следует отметить, что в 72% наблюдений при МХ двойне наблюдается именно нецентральной тип прикрепления пуповины [62]. Частота встречаемости оболочечного прикрепления пуповины при многоплодной беременности значительно выше, чем при одноплодной: 13–21% против 1–2%, соответственно [88, 93, 112]. По данным W. Malinowski частота краевого прикрепления пуповины достигает 21,2%, оболочечного — 15,9% [98].

По данным M. L. Hanley с соавт. при монохориальном типе плацентации и оболочечном прикреплении пуповины риск гипотрофии новорожденных составляет 50% [71]. G. A. Machin с соавт. было установлено, что если одна из пуповин прикреплена центрально, а вторая нецентрально (краевое или оболочечное прикрепление), то дискордантность роста плодов (не менее 20%) наблюдается у 30% двоен [98]. По данным Y. Wang и соавт. при монохориальной диамниотической двойне эффективным диагностическим инструментом, позволяющим оценить состояние плодов, является доплерометрия кровотока в системе мать–плацента–плод во втором триместре беременности [168].

Существует классификация селективной ЗРП по E. Gratacos, которая основывается на оценке кровотока в артерии пуповины плода с задержкой роста. При 1-м типе у плода с селективной ЗРП определяется положительный диастолический компонент в артерии пуповины; риск внутриутробной гибели не превышает 2–4%, родоразрешение рекомендуется в 34–35 недель беременности. Для 2-го типа характерен «нулевой» и реверсный кровоток в артерии пуповины; риск внутриутробной гибели составляет 22,2–41%, родоразрешение рекомендуется в сроке 30 недель. При 3-м типе возможна внезапная гибель плода с задержкой роста, при доплеро-

метрии кровотока у него выявляется интермитентный кровоток в артерии пуповины. Родоразрешать таких пациенток следует в сроке около 32 недель [65]. Нормализация кровотока улучшает рост меньшего плода, но не влияет на массу большого плода и на индекс дискордантности [133].

По данным R. Donerudi и соавт., сочетание СФФТ и СЗРП встречается в 38,2%. Риски неблагоприятного исхода беременности существенно повышаются при различии в массе донора и реципиента выше 25% и при массе донора ниже 1-го перцентиля [52]. X. Wang и соавт. обнаружили, что у монохорионических диамниотических двоен при селективном СЗРП 1-го типа индекс дискордантности массы плодов положительно коррелирует с индексом дискордантности плаценты, при СЗРП 2-го типа и СЗРП 3-го типа индекс дискордантности массы плодов отрицательно коррелирует с общим диаметром анастомозов [167].

Развитие *синдрома анемии-полицитемии (САП)* обусловлено медленным перераспределением крови между плодами по анастомозам небольшого диаметра, что приводит к разнице в концентрации гемоглобина в крови плодов [68, 122, 133]. Синдром анемии-полицитемии может возникнуть спонтанно (3–5% МХ двоен) или после ФЛКА при СФФТ (2–16%) [32, 67, 87, 169]. При спонтанном САП общее число поверхностных анастомозов и их диаметр меньше, чем при СФФТ [166].

При развитии синдрома анемии-полицитемии после ФЛКА у плода-реципиента развивается анемия, в то время как у плода-донора – полицитемия [122]. Возможным объяснением данного факта является осмотическое давление у экс-реципиента, которое возрастает до и вскоре после операции, что способствует притоку жидкости от материнской крови к реципиенту. Увеличение продукции амниотической жидкости может отсрочить развитие олигогидрамниона у экс-реципиента, который стал донором [96].

В исследовании L. Tollenaar и соавт. среди 249 случаев спонтанного САП перинатальная смертность составила 15% для всех плодов, в том числе 22% для доноров и 7% для реципиентов. Тяжелые неонатальные осложнения развились у 33% новорожденных [154]. По данным других авторов (n = 192) при послеоперационном САП общая перинатальная смертность составила 25%, для доноров – 37%, для реципиентов –

14%. Тяжелые неонатальные осложнения обнаружили у 40% новорожденных. САП чаще всего развивался в течение месяца после проведения ФЛКА [152].

САП может быть диагностирован как антенатально, так и постнатально. Он характеризуется разницей в показателях гемоглобина при отсутствии ультразвуковых признаков полигидрамниона у реципиента и олигогидрамниона у донора. Постнатально САП подтверждается по характеристикам плацентарной ангиоархитектоники.

Антенатальная диагностика САП основана на показателе пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии (ПСС-СМА), что является золотым стандартом диагностики анемии плода. При САП скорость кровотока в средней мозговой артерии высокая у донора ввиду анемии и сниженная у реципиента по причине полицитемии. Критериями диагностики САП является значение скорости в СМА: $> 1,5$ МоМ для донора и $< 1,0$ МоМ для реципиента [151].

Предлагается ряд дополнительных ультразвуковых критериев в диагностике САП: толщина и эхогенность плаценты [109, 146]. У плода с полицитемией описывается симптом «звездного неба» в печени, где снижена эхогенность паренхимы печени (небо), а утолщенные стенки порталных венул резко выделяются (звезды) [141]. Такие признаки в печени наблюдаются при остром гепатите или сердечной недостаточности.

Поскольку ранняя диагностика САП ассоциирована с лучшим перинатальным исходом, рекомендуется измерение ПСС-СМА раз в две недели при всех монохориальных двойнях, чтобы вовремя обнаружить данное специфическое осложнение [124, 151].

Вопрос относительно оптимальной тактики лечения САП остается до настоящего времени открытым. Возможны: выжидательная тактика, индукция родов, внутриутробное переливание крови донору, селективный фетотид и фетоскопическая лазерная хирургия [17, 67]. Подходы к лечению САП существенно различаются в разных перинатальных центрах. По данным L. Tollenaar и соавт. в группах пациенток, у которых САП лечили разными способами, перинатальная выживаемость статистически значимо не отличалась [153].

Синдром обратной артериальной перфузии (СОАП) характеризуется наличием грубых аномалий развития одного из плодов и встречается с частотой около 1% [148].

При СОАП один плод из МХ двойни (плод-помпа) анатомически развивается нормально. Характерной особенностью СОАП является наличие крупного АА-анастомоза между артериями пуповины двух плодов, по которому плохо оксигенированная кровь, оттекающая от тела плода-помпы по пупочной артерии, частично направляется в артерию пуповины второго плода. Таким образом, кровь с низким содержанием кислорода поступает ко второму плоду в обратном направлении. Кровь из тела второго плода по вене пуповины сбрасывается в плаценту для реоксигенации. Обратное направление тока крови в артерии пуповины второго плода явилось основанием для названия данной патологии синдромом обратной артериальной перфузии [142, 148].

Ввиду сформировавшихся особенностей кровообращения сердце второго плода (плод-акардиус) развито рудиментарно или отсутствует. С учетом нежизнеспособности плода-акардиуса для лечения СОАП используют: лазерную коагуляцию сосудов пуповины акардиального плода и интерстициальную коагуляцию сосудов пуповины акардиального плода [148].

Синдром фето-фетальной трансфузии различной степени тяжести встречается в 5–25% монохориальных двоен [33, 63]. Дисбаланс обмена крови по анастомозам приводит к оттоку крови от одного близнеца (донора) к другому (реципиенту).

СФФТ впервые в 1882 году описал немецкий акушер Friedrich Schatz. Предположительным этиологическим фактором является наследственно обусловленное нарушение деления оплодотворенной яйцеклетки, определения структуры яйцеклетки и образования кровеносных сосудов. Известно, что более позднее деление оплодотворенной яйцеклетки приводит к более серьезным осложнениям, в том числе и к развитию СФФТ [13].

Впервые анастомозы на поверхности плаценты близнецов описал Cornelius Stalpart van der Wiel еще в 1687 году. J. Spaeth и C. Heuter в середине 19-го века описали анастомозы в монохориальной плаценте, а в 1870 году австрийский анатом J. Nyrtl

издал атлас, посвященный поверхностным и глубоким анастомозам плаценты. Однако впервые на определяющую роль анастомозов в системе циркуляции крови между плодами обратил внимание F. Schatz. В 1875 году он окрашивал извлеченные после родов и отмытые сосуды плаценты идентичных близнецов с помощью введения цветных растворов, а в 1886 году доложил о наличии у таких близнецов «третьей системы циркуляции», в которой артерия одного плода сообщалась с веной другого через общий котиледон, в которой обеспечивалось 5–10% всего кровотока плодов. F. Schatz впервые указал на возможный патологический эффект подобной активной межплодовой циркуляции. Тогда же им впервые был описан случай СФФТ. Один из новорожденных – описанный как крупный и «отечный» – погиб через 12 часов, второй – «скрюченный» и с задержкой в росте – после 53 часов [63].

В 20-х годах прошлого века M. Mutel и H. 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 путем неоангиогенеза глубоких сосудов. В 1940 Resinelli и Ferroni показали, что количество анастомозов обычно сбалансировано, однако, когда поверхностные анастомозы становятся неспособными компенсировать возникающее из-за односторонних глубоких анастомозов неравенство объемов в третьей системе циркуляции, у близнецов развиваются функциональные, анатомические и физиологические нарушения. В 1948 году De Camillis и Tammeo вводили в сосуды радиоактивные красящие вещества и с помощью рентгенографии визуализировали и считали количество, расположение и анатомию анастомозов. Они подтвердили, что артерио-венозные анастомозы всегда глубокие, а их количество в противоположных направлениях третьей системы циркуляции в норме должно быть равным друг другу [63].

По современным представлениям при СФФТ выделяют три типа анастомозов: поверхностные артерио-артериальные (АА), поверхностные вено-венозные (ВВ) [89] и глубокие артерио-венозные (АВ) [41].

Поверхностные анастомозы соединяют две пуповины плодов. Они расположены на плацентарной пластинке, соединяются на ее поверхности и могут быть опознаны при фетоскопии и постнатально. Эти анастомозы обеспечивают быстрый сброс крови между плодами в обоих направлениях по градиенту давления.

АА и ВВ анастомозы традиционно относят к поверхностным. Однако D. P. Zhao с соавторами на примере 270 монохориальных плацент показали, что существуют также так называемые «частично спрятанные» АА и ВВ анастомозы [172]. 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 [114].

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 [89]. Считается, что АА и ВВ 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 [20]. Протективная роль АА анастомозов подтверждается тем, что они встречаются в плаценте при беременностях осложненных СФФТ реже, чем в здоровых [44, 163]. Лишь в 37% наблюдений плаценты с СФФТ имеют АА анастомозы, по сравнению с 87–91% у монохориальных плацент без осложнения. Протективная роль АА анастомозов также косвенно подтверждается наблюдением, что при их окклюзии может развиваться острый СФФТ [149]. 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 [156]. Не было выявлено существенного различия в их размерах в группах с СФФТ и без него [163, 54].

У пациенток с МХ двойней без СФФТ ВВ анастомозы встречаются в 8% наблюдений в отсутствие АА анастомозов. Частота встречаемости ВВ анастомозов значительно выше при СФФТ – в 32% наблюдений (в отсутствие АА анастомозов). 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 [171].

АВ анастомозы являются глубокими анастомозами. Артерия и вена от одного плода к другому связаны через общий котиледон. АВ анастомозы имеют одностороннее сообщение от артерии к вене вследствие механических свойств стенок сосудов: сосудистое сопротивление в артерии больше, чем в вене. В большинстве наблюдений трансфузия крови между плодами по АВ анастомозам сбалансирована, и только в 15% наблюдений развивается СФФТ [5].

1.2 Клиническая картина синдрома фето-фетальной трансфузии

Нарушение кровообращения по анастомозам приводит к оттоку крови от одного близнеца (донора) к другому (реципиенту). Выделяют три степени тяжести этого синдрома: легкая, средняя, тяжелая. Степень тяжести зависит от того, насколько массивен сброс крови [136].

У близнеца-донора развивается гипоксия (вследствие недостаточности плацентарного кровообращения), гиповолемия (снижение количества крови в сосудистом русле со снижением артериального давления). Частым осложнением антенатальной гипоксии плода-донора является развитие сердечной недостаточности, при этом значения ударного объема и минутного объема не изменяются [69, 103]. Впоследствии возможна декомпенсация сердечной недостаточности, которая сначала происходит у плода-донора, а потом у плода-реципиента [103].

Плод-реципиент, напротив, получает слишком много крови, у него развивается гиперволемия (повышенное количество крови в сосудистом русле), что увеличивает пост- и преднагрузку на сердце, это может привести в дальнейшем к сердеч-

ной недостаточности [106]. В условиях гиперволемии у плода-реципиента появляются отёки, повышается артериальное давление, развивается гипертрофия миокарда. Организм плода в ответ на увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) выделяет избыточное количество жидкости через органы мочевыводящей системы, что приводит к многоводию. Из-за высокого содержания эритроцитов в крови появляется высокий риск развития тромбозов.

1.3 Основные критерии диагностики СФФТ

Несколько десятилетий назад диагноз СФФТ устанавливался только ретроспективно, после рождения детей. Критерием диагностики СФФТ считали разницу в уровнях гемоглобина (более 50 г/л) и в массе тела (более 20%). В настоящее время тип плацентации (бихориальная, монохориальная двойня) определяется в конце первого триместра беременности (8–12 недель). Диагноз МХБА двойни устанавливается при визуализации Т-признака.

Для ранней диагностики и прогнозирования развития СФФТ показана эффективность измерения толщины воротникового пространства плода (ТВП). В исследовании R. Mogra и соавт. увеличение ТВП свыше 20% было лучшим предиктивным маркером с $AUC = 0,79$, но его прогностическое значение не превысило 36% [119]. Согласно мета-анализу, который провели американские ученые для монохорионической биамниотической беременности, увеличение ТВП выше 95 перцентиля увеличивает риск развития СФФТ в 2,29 раз [55].

Согласно современным рекомендациям УЗ-скрининг при монохориальной биамниотической беременности на наличие признаков СФФТ осуществляют каждые две недели, начиная с 15–16 недель [15]. Важным ультразвуковым признаком СФФТ являются нарастающее многоводие в амниотической полости плода-реципиента и маловодие плода-донора. Диагностически значимыми признаками СФФТ по данным УЗИ также являются расширенный мочевой пузырь у плода-реципиента и «пустой» мочевой пузырь у плода-донора [89].

В 1999 году R. Quintero и соавт. на основании ультразвуковых критериев была предложена шкала оценки тяжести СФФТ. Данная шкала успешно используется в практике до сегодняшнего дня, позволяя выбрать оптимальную тактику лечения [136]. При I стадии наблюдается умеренная дискордантность по количеству околоплодных вод, мочевые пузыри визуализируются у обоих плодов [136]. При II стадии наблюдается прогрессирование объемов околоплодных вод, мочевого пузыря плода-донора не визуализируется при 60-минутном ультразвуковом исследовании. При стадии III у плодов развивается кардиоваскулярная дисфункция, критические нарушения гемодинамики при доплерометрии (отсутствие или реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины, реверсный кровоток в венозном протоке или пульсирующий в вене пуповины в фазу сокращения предсердий) могут наблюдаться у любого плода. H. Sago с соавторами выделили типичную и атипичную подстадии III стадии СФФТ. При атипичной подстадии визуализируется мочевого пузырь донора и существует значительно более высокий риск внутриутробной гибели плода, чем при типичной, когда мочевого пузырь не визуализируется [110]. При IV стадии СФФТ у плода-реципиента развивается генерализованный отек плода (гидроперикард, гидроторакс, асцит), у обоих плодов развивается сердечная недостаточность. При гибели одного или обоих плодов диагностируется V стадия СФФТ.

E. Michelfeldner с соавт. было показано, что уже на ранних стадиях СФФТ у плода-реципиента может наблюдаться кардиальная дисфункция [103]. Однако шкала Quintero не включает оценку патологии сердца плодов. Поэтому были предложены некоторые сердечно-сосудистые критерии: 11 для плода-реципиента и 1 для плода-донора. Однако широкого распространения данные критерии сердечной дисфункции не получили, так как была показана их неэффективность в качестве прогностического маркеров тяжести СФФТ. [145].

По данным мета-анализа 2017 года наибольшей значимостью для прогноза прогрессии СФФТ обладает реверсный кровоток в венозном протоке, определяемый в 16 недель как наличие реверсных А-волн по данным доплерометрии с чувствительностью 50% и специфичностью 87,5% [143].

Во втором триместре беременности ведущими симптомами СФФТ являются полиурия у плода-реципиента и олигурия у плода-донора. В третьем триместре наиболее явным становится различие в росте плодов и объемах околоплодных вод. Вследствие многоплодной беременности и выраженных гемодинамических нарушений между плодом и реципиентом развивается выраженное многоводие, приводящее с перерастяжению матки и укорочению шейки. Повышается риск преждевременных родов. На фоне генерализованного отека плода-реципиента из-за перегрузки объемом, повышения осмотического давления, полиурии и сброса крови от матери возможно появление у матери анасарки с развитием «синдрома зеркала» [136].

1.4 Лечение СФФТ

При отсутствии внутриутробной коррекции СФФТ II-IV стадий в 80–100% наблюдений исходом СФФТ является гибель одного, чаще обоих плодов, особенно при развитии синдрома на сроке до 20 недель беременности. Поиском решения вопроса о выборе оптимального способа лечения этого тяжелого осложнения занимаются ведущие клиники мира. В настоящее время существует несколько методов лечения СФФТ, эффективность которых различается [21, 123].

Существует паллиативный метод лечения – серийное амниодренирование (удаление околоплодных вод из амниотической полости плода-реципиента) [123, 132]. Этот метод не является патогенетически обоснованным, но приводит к снижению внутриамниотического давления, и, тем самым, к снижению/устранению компрессии сосудов плаценты, что уменьшает патологический сброс крови по анастомозам. Данную манипуляцию можно проводить неоднократно в течение беременности [15].

J. E. Dickinson и S. F. Evans показали, что амниодренирование позволяет пролонгировать беременность до 36 недель (против 28,4 недель без лечения), а также способствует снижению перинатальной смертности (42,6% против 100% в группе, где лечение не проводилось). Авторы сравнили прогрессирование СФФТ у беременных с МХБА двойней, которым проводили амниодренирование, и у беременных, которым его не проводили [40]. Регрессионный анализ результатов показал,

что вероятность выживания обоих младенцев составляла 80% при СФФТ I или II стадии, 50% при СФФТ III и 25% при СФФТ III-IV стадии во всей представленной выборке. Авторы пришли к выводу, что эффективность амниодренирования зависит от стадии синдрома и его прогрессирования [48].

Эффективным патогенетически обоснованным методом лечения СФФТ является фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов (ФЛКА) [39, 129]. Методика ФЛКА позволяет визуализировать межплодовые плацентарные анастомозы и произвести их коагуляцию. Основной целью ФЛКА является «бихорионизация» плаценты при МХБА двойне, вследствие чего поступление крови от одного близнеца к другому прекращается, гемодинамический баланс между плодами восстанавливается, и близнецы в дальнейшем развиваются нормально. В конце операции выполняют дренирование околоплодных вод из амниона плода-реципиента.

ФЛКА обеспечивает благоприятный исход беременности (рождение хотя бы одного здорового ребенка) в 70–90% операций. ФЛКА позволяет пролонгировать беременность в среднем на 14 недель, что приводит к снижению вероятности внутриутробной гибели плодов с 90% до 29% [91]. ФЛКА показана при II–IV стадиях СФФТ при сроке до 26 недель [137] или при нарастающем многоводии матери при I стадии СФФТ, проявляющемся укорочением шейки матки менее 2,5 см по данным ультразвукового трансвагинального исследования [76].

Применение ФЛКА не показано при I стадии СФФТ, так как в 90% случаев на данной стадии наблюдается самопроизвольное разрешение дискордантности в уровне околоплодных вод без дальнейшего прогрессирования [22]. Наряду с выжидательной тактикой активно обсуждается оправданность применения на этой стадии ФЛКА и амниоредукции [22, 164]. Было показано, что при выжидательной тактике при I стадии выживаемость одного из плодов составляет 86%, двух плодов – 70%, вероятность прогрессии в тяжелые стадии составляет 10–30%. Ретроспективно после амниоредукции выживаемость составляет 86% и 67% соответственно, ретроспективно после ФЛКА – 81% и 54% соответственно [81].

Впервые ФЛКА при СФФТ была предложена J. de Lia и соавт. в 1990 году и проводилась лапаротомическим доступом, бихорионизация плаценты была проведена путем неселективной коагуляции всех сосудов плаценты пересекающих разделительную межамниотическую мембрану [90]. В 1995 году Y. Ville с соавт. доложили о своем опыте проведения ФЛКА лапароскопическим доступом под контролем УЗИ. Авторами была предложена техника разобщения циркуляции путем неселективной коагуляции всех сосудов, пересекающих разделительную межамниотическую мембрану. Таким образом предполагалось осуществить превращение монохориальной плаценты в дихориальную путем тотальной коагуляции и полного разобщения связи систем гемокрикуляции между ними. Выживаемость при методике неселективной коагуляции незначительно превышала выживаемость после амниоредукции и составляла около 53–56%, однако частота возникновения повреждений головного мозга была значимо ниже [161].

R. Quintero и соавт. предложили методику последовательной селективной коагуляции с определенной рекомендованной последовательностью пересечения анастомозов: в первую очередь пересекаются АВ анастомозы от донора к реципиенту, затем АВ анастомозы от реципиента к донору, далее оставшиеся АА коммуниканты. Такая последовательность абляции сосудов позволяет предотвратить шунтирование крови от плода донора к плоду-реципиенту во время операции и развитие гипотензии у плода-донора. Последовательная селективная коагуляция характеризовалась более высокой выживаемостью обоих плодов – 74% по сравнению с 57% при селективной коагуляции. Частота выживаемости хотя бы одного плода менялась несущественно – 90,5% и 87,5%, соответственно [117].

M. Nakata и соавторы предложили модифицированную методику селективной коагуляции, которая предполагала абляцию анастомозов в следующей последовательности: АА анастомозы, ВВ анастомозы, АВ анастомозы от донора к реципиенту и АВ анастомозы от реципиента к донору [111]. Авторы доложили о снижении риска внутриутробной гибели плода-донора. Идея о необходимости подобной последовательности коагуляции является предметом дискуссий. Для правильной

селективной коагуляции должны быть визуализированы все анастомозы на сосудистом экваторе, что не всегда представляется возможным, например, в случаях расположения анастомозов под телом плода-донора. Поэтому в реальной практике большинство проведенных вмешательств представляют собой комбинацию селективной и неселективной коагуляции [33].

В 2008 году предложена модификация ФЛКА – «Техника Соломон», которая заключается в повторной коагуляции через весь сосудистый экватор после коагуляции всех видимых анастомозов на поверхности плаценты. Таким образом, происходит полное разобщение плацент [130]. По данным рандомизированного контролируемого исследования при использовании техники Соломон риск рецидива СФФТ и развития САП ниже, чем при селективной коагуляции (1% против 7%, 3% против 16%, соответственно) [139]. При использовании техники Соломон количество обнаруживаемых на поверхности плаценты после окраски и визуализации резидуальных анастомозов значительно снизилось и в настоящее время, как правило, не превышает 15% [84]. Однако некоторые исследования показывают, что при общем увеличении частоты благоприятных исходов ФЛКА по методике Соломон возрастают риски некоторых специфических осложнений. В исследовании S. Kanazawa и соавт. после ФЛКА по методике Соломон и селективной ФЛКА частота САП составила 0,6% и 0,4% ($p = 0,67$), частота преждевременной отслойки плаценты составила 10,7% и 3,5% ($p = 0,007$), частота преждевременного излития околоплодных вод с родами до 32-й недели составила 20,2% и 7,1%, соответственно ($p < 0,01$). В связи с более ранним родоразрешением после ФЛКА по методике Соломон была ниже медианная масса плодов (1790 против 1933 г, $p = 0,49$) [77].

Не вызывает сомнения, что ФЛКА, как метод лечения СФФТ, значительно более эффективна, чем амниодренирование. J. M. Middeldorp с соавт. было показано, что частота неблагоприятных неонатальных исходов у новорожденных, родившихся после использования ФЛКА, существенно ниже, чем после применения амниодренирования. Помимо этого, указано, что ФЛКА позволяет пролонгировать беременность на значимо большее число недель, чем амниодренирование [105].

Во многих странах ведутся исследования с целью определения срока гестации, оптимального для выполнения ФЛКА. R. K. Morris и соавт. провели исследование, в котором участвовали 164 женщины с СФФТ. ФЛКА с целью коррекции СФФТ всем пациенткам была проведена в сроки менее 26 недель (в среднем 20,4). Перинатальная выживаемость в данной выборке пациенток составила 82%, гестационный возраст к моменту родов составил в среднем 33 недели [108].

Японскими исследователями также показано, что оптимальным сроком беременности, при котором следует проводить ФЛКА, является срок 15–26 недель. Авторами отмечена высокая перинатальная выживаемость – 91% [127]. Однако по мнению D. V. Valsky и соавт. выполнение ФЛКА возможно также в интервале 26–28 недель с удовлетворительными перинатальными исходами. Авторы сравнили результаты лечения СФФТ методом ФЛКА, проведенного до 26 недель и в сроке 26–28 недель. Значимых различий в выживаемости новорожденных и гестационном возрасте при рождении выявлено не было [157]. ФЛКА по данным большинства исследователей следует проводить до 26 недель, хотя есть мнение об эффективности ФЛКА и в 26–28 недель [162]. Вопрос целесообразности ФЛКА после 26 недель особенно актуален при поздней манифестации СФФТ. F. Sileo и соавт. провели мета-анализ исследований, включавших 796 пациентки с монохориальной двойней, осложненной СФФТ, из которых у 8,7% синдром развился после 26-й недели гестации. При позднем развитии СФФТ внутриутробная гибель плода произошла у 17,7% пациенток при отсутствии лечения, у 5,3% пациенток после ФЛКА [135].

В настоящее время течение и ведение любой беременности оцениваются по качеству перинатальных исходов и отдаленных результатов развития детей. В литературе широко освещается вопрос о перинатальных исходах у детей из МХБА двойни, перенесших СФФТ и лечение методом ФЛКА. N. Persico и соавт. были описаны исходы 106 монохориальных беременностей, осложненных СФФТ после лечения методом ФЛКА. Благоприятные исходы (рождение одного/двух живых детей) были зафиксированы в 83%/55,6%, соответственно [115]. Схожее исследование было проведено Y-L. Chang и соавт., было зафиксировано 100 случаев лечения

СФФТ с помощью ФЛКА с 2005 по 2014 год, доля благоприятных исходов лечения составила 82%, выживаемость двух детей – 55% [35].

Н. Sago и соавт. в мета-анализе (34 исследования, 3868 пациенток с МХ двойней, осложненной СФФТ) подсчитали, что частота благоприятных исходов после ФЛКА с 1993 по 2018 год выросла в среднем с 70% до 88%, а частота выживаемости двух детей – с 50% до 69% [128]. В исследовании J. Stirnemann и соавт. (1092 наблюдения) частота успешных исходов лечения СФФТ с одним и двумя выжившими детьми составила 31% и 53% соответственно [144]. Аналогичные данные представлены N. Sananes и соавт., в работе которых выживаемость одного и двух детей составила 33,1% и 50,3% соответственно [131].

Следует отметить общепризнанную точку зрения, что опыт хирурга, персонала, оснащенность перинатального центра существенно влияют на успешность проведения ФЛКА и исходы у пациенток с монохориальной двойней, осложненной СФФТ [120].

1.5 Отдаленные осложнения у детей, рожденных после перенесенного СФФТ

Очевидно, что дети, внутриутробно перенесшие СФФТ, должны находиться под пристальным вниманием неонатологов и, в дальнейшем, педиатров. В развитие нарушений разных органов и систем у данной категории детей вносит свой вклад целый ряд факторов, которые можно разделить на две группы. Первую группу составят факторы, связанные с недоношенностью. Ко второй группе отнесены факторы, обусловленные патофизиологическими основами СФФТ [5, 86, 116].

Необходимость выделения первой группы связана с высокой частотой преждевременных родов при МХ двойне. Соответственно, для детей характерны: респираторный дистресс-синдром, хронические заболевания легких, некротический энтероколит и церебральные повреждения, включая кровоизлияния в желудочки мозга и перивентрикулярную лейкомаляцию [97].

Ко второй группе относят осложнения, связанные с СФФТ: неврологические, сердечно-сосудистые, осложнения со стороны почек, гематологические и некоторые другие. У указанной категории детей описано также развитие редких нарушений, таких как гипоксически-ишемическое повреждение конечности, синдром амниотической перетяжки [83]. Ряд авторов сообщает о большей частоте развития конкретных осложнений у близнеца-донора или реципиента. В частности, S. Wagner и соавт. отмечают превалирование задержки роста плода у близнеца-донора, а кардиомиопатии – у близнеца-реципиента [165].

По данным литературы частота церебральных поражений при СФФТ сильно варьирует, и составляет от 3% до 41% [16, 125]. Поражение головного мозга при СФФТ может быть следствием как антенатального, так и постнатального повреждения. Предполагается, что ведущим фактором риска поражений ЦНС при СФФТ являются межплодовые плацентарные анастомозы, способствующие развитию инфарктов белого вещества головного мозга [94].

Механизм инфарктов белого вещества головного мозга у плода-донора и у плода-реципиента различен. У плода-донора инфаркт возникает вследствие церебральной гипоперфузии, у плода-реципиента кровоснабжение головного мозга нарушается вследствие повышение вязкости крови и полицитемии [64].

В литературе активно дискутируется вопрос, какова основная причина церебральных нарушений у детей, перенесших СФФТ: недоношенность или сам синдром. В ряде работ показано, что в большей мере именно гестационный возраст при рождении является предиктором поражения ЦНС. Среди детей, рожденных до 28 недель, серьезные неврологические нарушения отмечены в 100% наблюдений [165].

S. Matsushima и соавт. исследовали неврологические нарушения на четвертом году жизни у 188 детей, перенесших ФЛКА. Неврологические нарушения обнаружили у 8,5% детей, включая 6 случаев ДЦП (3,2%). Ни у одного из детей не развилась двухсторонняя слепота или глухота. Более ранний срок гестации при рождении был статистически значимо связан с большей частотой неврологических осложнений ($p < 0,001$). Структурные аномалии обнаружили при проведении МРТ у 56% детей с неврологическими нарушениями, в том числе у 100% детей с ДЦП [101].

Сообщается, что из детей, перенесших СФФТ и ФЛКА, у 8,9% в возрасте 6 лет отмечены тяжелые поражения ЦНС (ДЦП и умственная отсталость), а у 11,6% выявлялись более легкие нарушения: задержка речевого развития и косоглазие. При этом авторами не было выявлено значимых различий в заболеваемости близнеца-донора и близнеца-реципиента [123]. В качестве морфологического субстрата данных тяжелых неврологических нарушений у детей рассматриваются кистозная перивентрикулярная лейкомаляция, кисты белого вещества головного мозга, внутрижелудочковое кровоизлияние, гидроцефалия, церебральная атрофия и др. [125].

S. Wagner и соавт. было проведено сравнение частоты неврологических осложнений у детей, внутриутробно перенесших ФЛКА и амниодренирование. Авторами выявлена более низкая частота неврологических патологий у детей после ФЛКА [165]. Вероятно, это свидетельствует о том, что гемодинамические факторы провоцируют неврологические поражения у детей, перенесших СФФТ. По данным J.M. van Klink и соавт. при использовании амниодренирования трехкратно повышаются показатели тяжелых повреждений головного мозга в сравнении с таковыми при использовании лазерной коагуляции фето-фетальных анастомозов. Авторами отмечено, что после амниоредукции у близнецов чаще диагностировали перивентрикулярную лейкомаляцию и внутрижелудочковые кровоизлияния [83]. Имеются работы, указывающие на связь неврологических нарушений у детей, с методикой ФЛКА, проводимой для коррекции СФФТ. По данным некоторых исследователей значимых различий в числе осложнений у детей после операции в стандартной модификации и по методике Соломон выявлено не было [27, 37, 72].

У детей из МХБА двойни, родившихся после коррекции СФФТ, нередко наблюдаются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Частота врожденных заболеваний сердца при СФФТ значительно выше, чем в популяции. M. J. Raboisson и соавт. было показано, что частота заболеваний сердца у новорожденных, перенесших СФФТ, составляет 3,8%, против 0,6% при одноплодной беременности [73]. Более того, врожденные пороки сердца у близнецов при СФФТ встречаются чаще, чем при неосложненных МХБА двойнях [21, 69, 78].

По мнению S. Wagner и соавт. наиболее значимыми пороками сердца после СФФТ являются кардиомиопатии с систолической/диастолической дисфункцией, стеноз ствола легочной артерии, дефект межпредсердной перегородки [165]. Диагностированная при рождении сердечно-сосудистая патология может быть транзиторной и прогрессирующей и иногда сохраняться после неонатального периода. По окончании неонатального периода у детей нередко сохраняются персистирующая гипертензия, стойкая легочная гипертензия новорожденных, трикуспидальная регургитация, инфаркт миокарда левого желудочка, кальцификация легочной артерии и обструкция выносящего тракта правого желудочка [94, 95].

Необходимо отметить, что сердечная патология у плода-донора встречается реже, чем у плода-реципиента. Наиболее часто у плода-реципиента встречается стеноз клапана легочной артерии [73].

Достаточно часто у близнецов, перенесших СФФТ, отмечается дисфункция миокарда: увеличенная постнагрузка провоцирует цепь событий, результатом которых является сниженное напряжение миокарда желудочка, увеличивается нагрузка объемом на плода-реципиента. В то же время, хроническая вазоконстрикция у близнеца-донора и активация его ренин-ангиотензиновой системы ведет к развитию гипертрофии миокарда у близнеца-реципиента [99].

Имеются данные о том, что некоторое влияние на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у новорожденных, перенесших СФФТ, оказывает метод проведенного лечения. Сердечная недостаточность у новорожденного, бывшего внутриутробно плодом-реципиентом, встречается в 2,7 раз чаще после амниоредукции, чем после ФЛКА [73]. Вероятно, это связано с тем, что лазерная хирургия эффективно препятствует прогрессированию кардиологических проблем, устраняя сброс крови через фето-фетальные анастомозы плаценты, а после амниоредукции неравномерное распределение крови между близнецами сохраняется.

Известно, что некоторые сердечно-сосудистые нарушения (за исключением врожденных пороков) у детей, перенесших СФФТ, имеют тенденцию к регрессии после рождения [165]. По данным M. O. Bahtiyar и соавт. диастолическая и систолическая дисфункция миокарда устраняется у 87% детей [19].

Несмотря на то, что ведущим фактором риска развития ретинопатии является недоношенность, в литературе есть указания на то, что ее развитие в некоторой степени зависит и от наличия СФФТ [56]. В исследовании А. Gschließer и соавт. было показано статистически значимое повышение заболеваемости ретинопатией у детей, перенесших СФФТ, по сравнению с близнецами, не имеющими данного синдрома в анамнезе. Риску развития ретинопатии подвержены как близнец-донор, так и близнец-реципиент [66]. В литературе имеются сообщения о том, что ретинопатия развивается у детей после СФФТ в более высоком гестационном возрасте, чем у близнецов в отсутствии внутриутробного СФФТ [66].

Как известно, при проведении инвазивных вмешательств во время беременности высок риск развития инфекционных осложнений. Амниодренирование и лазерная коагуляция анастомозов плаценты не являются исключениями. В связи с этим у пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ, после ФЛКА отмечается высокая частота преждевременных родов, что в свою очередь влечет за собой проблемы, связанные с незрелостью легких у детей [3]. Наиболее часто встречающимися осложнениями является врожденная пневмония и бронхолегочная дисплазия [7].

Риск формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) повышается с уменьшением гестационного возраста и массы тела при рождении [3]. 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 и более при рождении [6]. С учетом высокой частоты преждевременных родов при МХБА двойнях, осложненных СФФТ, течение раннего неонатального периода у подобного рода новорожденных нередко осложняется респираторным дистресс-синдромом.

Имеются сообщения о патологии органов брюшной полости у близнецов из МХБА двойни, перенесших СФФТ. В частности, описана атрезия подвздошной и тощей кишки. Среди механизмов развития данной патологии имеют значение ишемия брыжейки вследствие гипоперфузии (у близнецов-доноров) и повышенной вязкости крови (у реципиентов), а также гемодинамические изменения и эмболиче-

ские явления после лазерной коагуляции анастомозов плаценты. В большей степени (75%) атрезия тонкого кишечника касается близнецов-реципиентов после проведения ФЛКА [97].

Сообщается о развитии у новорожденных, перенесших СФФТ, некротического энтероколита и перфорации дистального отдела подвздошной кишки. Авторы считают, что некротический энтероколит чаще встречается у близнецов-доноров, что связано с гипоперфузией желудочно-кишечного тракта с последующим гипоксическим повреждением. Кроме того, нельзя исключить влияние недоношенности на развитие упомянутых осложнений [46].

В литературе имеются данные о том, что 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, то есть хроническая трансфузия крови между ними способствует нарушению функции почек [97].

По мнению В. Brenner и соавт. нарушения работы почек у близнеца-донора могут быть результатом комбинации факторов: хронической гиповолемии и хронической гипоксии. Авторы указывают также, что почечная дисфункция может привести к увеличению постнатального риска развития артериальной гипертензии и заболеваний почек [29]. Считается также, что повышенная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к гиперплазии юкстагломерулярных ренин-продуцирующих клеток у близнеца-донора [158].

М. Век и соавт. было проведено исследование, в котором регистрировали функцию почек у новорожденных, перенесших внутриутробно ФЛКА и амниоредукцию. Установлено, что у детей после ФЛКА функция почек была в пределах нормы. По данным L. Verveek и соавт., проводивших аналогичное исследование, лишь у одного новорожденного, перенесшего внутриутробно ФЛКА, отмечалась транзиторная почечная недостаточность [23, 159, 160].

Таким образом, риск развития почечной недостаточности у детей из МХБА двойни с СФФТ после ФЛКА низок. Патогенез повреждения почечных клубочков

и канальцев, вероятно, является вторичным по отношению к гипоксически-ишемическому повреждению из-за хронической пренатальной гипоперфузии почек у близнеца-донора.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Исследование проведено с 2015 г. по 2018 г. (проспективный этап) на кафедре акушерства и гинекологии ФФМ МГУ имени М. В. Ломоносова (заведующие кафедрой – академик РАН, профессор Г. М. Савельева (до 2017 года), профессор, доктор медицинских наук О. Б. Панина (с 2017 года)), на базе Центра планирования семьи и репродукции ДЗ г. Москвы (главный врач – к. м. н. О. А. Латышкевич), в клиническом госпитале «Лапино» (главный врач – к. м. н. Е. И. Спиридонова), в клиническом госпитале MD Group (главный врач – Т. О. Нормантович). Ретроспективный анализ отдаленных результатов развития детей проводился за период с 2005 по 2018 года.

Исследованы результаты лечения 173 пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ, которым выполнили ФЛКА.

Критерии включения:

- МХБА двойня, осложненная СФФТ II-IV стадии;
- применение ФЛКА в лечении СФФТ.

Критерии исключения:

- МХБА двойня, осложненная синдромом обратной артериальной перфузии (СОАП);
- МХБА двойня, осложненная СФФТ I, V стадии;
- тяжелая экстрагенитальная патология, в том числе инфекционная;
- монохориальная моноамниотическая двойня (МХМА двойня), осложненная СФФТ.

В зависимости от результатов лечения СФФТ методом ФЛКА обследованные пациентки были разделены на две группы с учетом благоприятного и неблагоприятного результатов. Благоприятным исходом считали рождение хотя бы одного живого ребенка, при внутриутробной гибели обоих плодов исход рассматривали как неблагоприятный.

В первую группу вошло 122 (70,5%) пациентки с благоприятными исходами (рождение хотя бы одного живого ребенка). Вторую группу составила 51 (29,5%) пациентка с неблагоприятным исходом (внутриутробная гибель обоих плодов).

Для более детального анализа факторов, влияющих на результаты лечения СФФТ, первая группа была разделена на две подгруппы: с одним и двумя выжившими детьми (Рисунок 1).

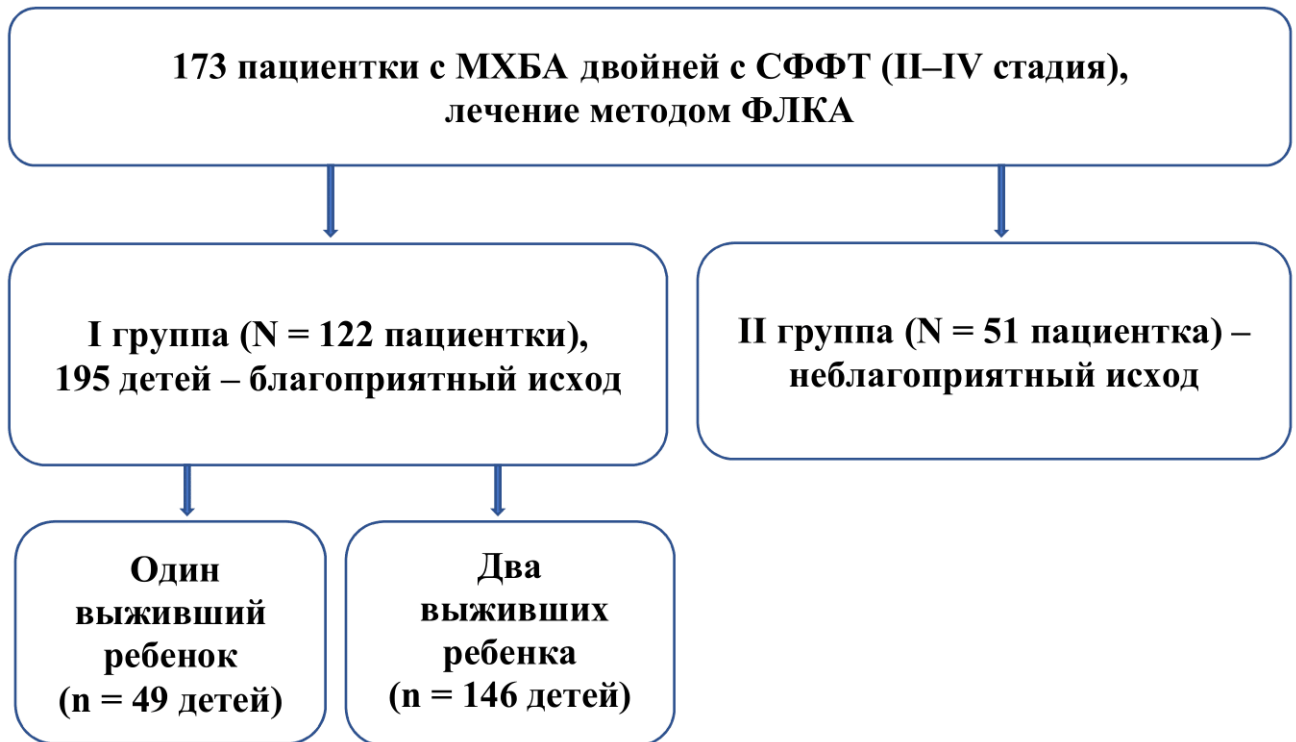


Рисунок 1 – Схема формирования групп пациенток

2.2 Пациенты и материалы исследования

Клиническое обследование беременных включало в себя сбор анамнеза, общий осмотр, лабораторные методы диагностики. Особое внимание уделялось таким анамнестическим данным как наследственный и семейный анамнез, паритет, наличие искусственных и самопроизвольных аборт, наличие неразвивающихся беременностей, наличие соматических, эндокринных и гинекологических заболеваний, перенесенные оперативные вмешательства, особенности менструальной функции, наличие бесплодия, вредных привычек и профессиональных вредностей.

Обследованные нами пациентки двух групп статистически значимо не различались по возрасту, соматическому статусу и акушерско-гинекологическому

анамнезу. Возраст пациенток варьировал от 18 до 39 лет. Средний возраст в первой группе составил $28,7 \pm 0,86$ лет, во второй – $29,5 \pm 0,98$ лет ($p > 0,05$). Большинство пациенток были в возрасте от 20 до 30 лет, значимых различий между группами нет (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациенток по возрасту

Группы	N	До 20 лет		20–29 лет		30–39 лет	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа	122	12	9,8*	76	62,3*	34	27,9*
II группа	51	3	5,8*	35	68,6*	13	25,6*
Примечание – * – $p > 0,05$, нет значимых различий между группами							

При анализе структуры соматических заболеваний значимых различий между группами выявлено не было (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота и структура соматической патологии у беременных сравниваемых групп

Показатель	I группа (n = 122)		II группа (n = 51)	
	абс.	%	абс.	%
Сердечно-сосудистые заболевания	5	4,1*	3	5,9*
Заболевания почек	6	5*	2	4*
Заболевания ЖКТ	10	8,2*	5	9,8*
Избыточный вес ($ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$)	8	6,6*	4	7,8*
Железодефицитная анемия	30	24,6*	15	29,4*
Примечание – * – $p > 0,05$, нет значимых различий между группами				

В первой группе первородящих было 83 (68%), из них первобеременных 71 (86%), повторобеременных 12 (14%). Среди повторобеременных первородящих женщин имели в анамнезе медицинский аборт 9 пациенток (75%), самопроизвольный выкидыш и неразвивающуюся беременность 3 (25%). Из 39 (31,9%) повторородящих вторые роды предстояли 29 (76%) пациенткам, остальные 10 (24%) имели в анамнезе трое родов.

Во второй группе первородящих было 35 (68%), из них первобеременных –

30 (86%) и повторнобеременных 5 (14%). Среди повторнобеременных первородящих женщин имели в анамнезе искусственный аборт у 4 пациенток (80%), самопроизвольный выкидыш и неразвивающуюся беременность – 1 пациентка (20%). Из 16 (32%) повторнородящих вторые роды предстояли 12 (75%) пациенткам, остальные 4 (25%) имели в анамнезе трое родов. Таким образом, из вышеприведенного следуют, что данные группы являются сопоставимыми, значимых отличий нет (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение беременных женщин по паритету

Группы	N	Первородящие		Повторнородящие	
		абс.	%	абс.	%
I группа	122	83	68,1*	39	31,9*
II группа	51	35	68*	16	32*
Примечание – * – $p > 0,05$, нет значимых различий между группами					

В структуре гинекологической патологии наиболее часто в обеих группах встречались фоновые заболевания шейки матки и миома матки (размер узлов не превышал 3 см). Бесплодие (первичное, вторичное) различного генеза в анамнезе было у 30 (17,3 %) пациенток (Таблица 4).

Таблица 4 – Данные акушерского и гинекологического анамнеза у беременных в исследуемых группах

Показатель	I группа (n = 122)		II группа (n = 51)	
	абс.	%	абс.	%
Гинекологические заболевания (эктопия шейки матки, миома матки, аденомиоз, бесплодие)	55	45,1*	26	50,1*
Отягощенный акушерский анамнез (преждевременные роды, антенатальная гибель плода)	18	14,8*	6	11,8*
Примечание – * – $p > 0,05$, нет значимых различий между группами				

Из 173 пациенток беременность наступила самопроизвольно у 101 женщины, на фоне стимуляции овуляции – у 26, после ЭКО и переноса эмбрионов в полость матки – у 46. По частоте применения вспомогательных репродуктивных технологий различий между группами также не было. Рубец на матке после КС выявили у 28 пациенток, рубец на матке после миомэктомии – у 4 пациенток (данный фактор

мог оказывать влияние на проведение ФЛКА). Лапароскопическое вмешательство по поводу бесплодия перенесли 20 пациенток.

2.3 Методы исследования

Диагностику многоплодной беременности осуществляли с 4–5 недель по данным УЗИ. Тип плацентации определяли в 8–12 недель беременности по наличию λ -признака (бихориальная двойня) и Т-признака (монокориальная двойня) (Рисунок 2). Диагноз МХБА двойни устанавливали при визуализации Т-признака. В большинстве наблюдений хориальность была диагностирована в 10–12 недель гестации.

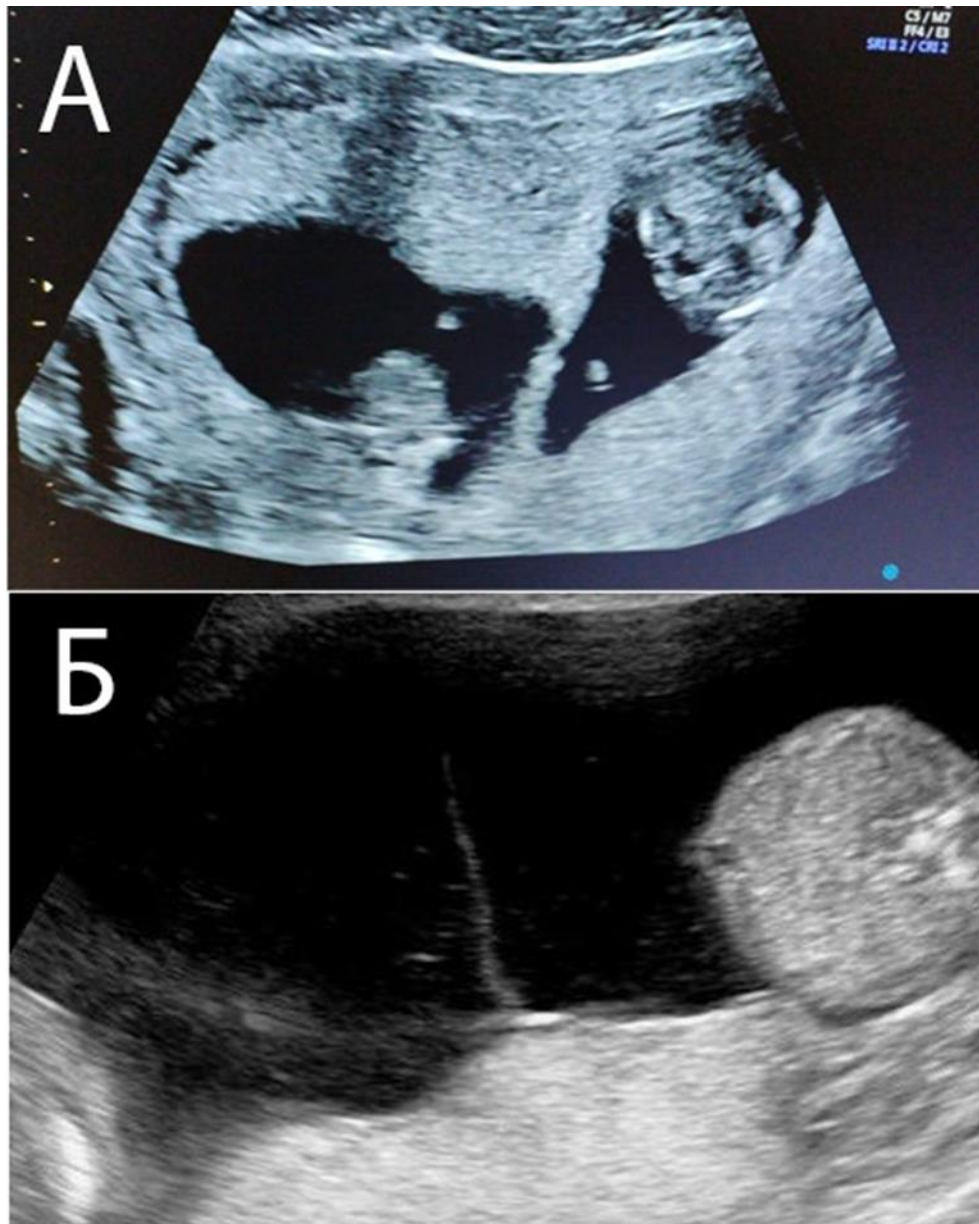


Рисунок 2 – Примеры диагностического определения типа плацентации при многоплодной беременности. **А** – лямбда-признак, **Б** – Т-признак

Таблица 5 демонстрирует сроки диагностики монохориальной двойни.

Таблица 5 – Гестационный срок диагностики МХБА двойни

Срок гестации	I группа (n = 122)		II группа (n = 51)
	Выжил один ребенок (n = 49)	Выжило два ребенка (n = 73)	
8 недель	1 (2%)	1 (1,4%)	1 (1,9%)
9 недель	6 (12,2%)	8 (10,9%)	5 (9,8%)
10 недель	14 (28, 6%)	24 (32,9%)	16 (31,4%)
11 недель	16 (32, 7%)	23 (31,5%)	15 (29,4%)
12 недель	9 (18,4%)	12 (16,4%)	11 (21,6%)
13 недель	3 (6,1%)	5 (6,9 %)	3 (5,9%)

Важно отметить, что значимых различий между группами не было. Исходя из данных, приведенных в таблице 5, видно, что в большинстве случаев хориальность была диагностирована на 10–12-й неделях гестации, различия между группами были незначимы ($p > 0,05$).

В таблице 6 представлены сроки диагностики СФФТ и его стадии. В обеих группах (благоприятные и неблагоприятные исходы) СФФТ чаще диагностировался на стадии II по Quintero (49,7% – 86 пациенток), стадия III СФФТ встречалась в 45,1% (78 пациенток), также у 5,2% пациенток была выявлена стадия IV (9 пациенток). Чаще СФФТ был диагностирован в сроки 19–22 недель (90 пациенток, 52,5% от общего числа). СФФТ на стадии IV встречался реже и диагностировался на более поздних сроках гестации (23–26 недель) (Таблица 6).

Таблица 6 – Сроки диагностики СФФТ и стадии синдрома

Стадия СФФТ на момент постановки диагноза	СФФТ диагностирован в 15–18 неделях (N = 46, 26,5%)	СФФТ диагностирован в 19–22 неделях (N = 90, 52,5%)	СФФТ диагностирован в 23–26 недель (N = 37, 21,0%)
II стадия	29 (63,0%)	39 (43,3%)	19 (51,3%)
III стадия	15 (32,6%)	48 (53,3%)	14 (37,9%)
IV стадия	2 (4,4%)	3 (3,4 %)	4 (10,8%)

С целью лечения СФФТ мы применяли метод ФЛКА, средний срок гестации на момент выполнения которой составил в группе пациенток с двумя родившимися

детьми $20,7 \pm 2,6$ недель, в группе пациенток с одним родившимся ребенком $20,2 \pm 2,1$ недель, в группе пациенток с неблагоприятным исходом беременности $19,68 \pm 2,4$ недель (значимых различий нет). ФЛКА выполняли через 1–4 дня после постановки диагноза СФФТ. Показанием для проведения лазерной коагуляции являлось выявление при ультразвуковом сканировании СФФТ со II по IV стадию по классификации Quintero.

Ультразвуковые исследования с доплерометрией кровотока в системе «мать–плацента–плод» проводили на аппарате экспертного класса «Siemens Antares». При УЗИ во II–III триместре беременности проводили фетометрию, плацентографию, оценивали количество околоплодных вод в двух амнионах, тонус матки, измеряли толщину межамниотической перегородки и длину шейки матки (при трансвагинальной эхографии).

Фетометрию проводили по общепринятой методике. Минимальный обязательный объем фетометрии включал определение бипариетального размера и окружности головки плода, окружности живота, длины бедренной кости. Эхографическая оценка плаценты проводилась по общепринятым стандартам и включала в себя определение ее локализации, структуры, толщины, степени зрелости по Grannum. Для изучения маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамики регистрировали скорости кровотока в маточных артериях, артериях пуповины, среднемозговых артериях плодов. Оценивали уголнезависимые показатели кровотока: пульсационный индекс (PI), индекс резистентности (RI), систоло-диастолическое отношение (S/D) в маточных артериях, в артериях пуповины, в среднемозговой артерии.

Ультразвуковое исследование также использовали интраоперационно для обеспечения безопасного введения троакара, а также после операции для контроля кровотечения из места доступа.

Методика проведения ФЛКА. Для выполнения фетоскопии использовали оборудование и инструменты фирмы «Karl Storz», АиГ-лазер «Dornier». Доступ производили через интродьюсер 11 F. Коагуляцию плацентарных анастомозов проводили хирургическим лазером. В ходе операции ФЛКА в асептических условиях

под эпидуральной анестезией с ультразвуковым контролем через переднюю брюшную стенку в полость матки проводился интродьюсер 11 F, вводился фетоскоп, хирург производил осмотр плодовой поверхности плаценты, частей плода, амниотической перегородки. Перед началом коагуляции в обязательном порядке определяли межплодовую перегородку и тщательно отслеживали все сосуды, пересекающие её. Ход сосудов по возможности просматривали до зоны анастомозов, обращали внимание не только на количество анастомозов, но и на их направление и диаметр сосудов. Оценивали три типа плацентарных анастомозов, которые расположены на плацентарной пластине и соединяют пуповины плодов-близнецов: артерио-артериальные (АА), вено-венозные (ВВ) и артерио-венозные (АВ). Коагуляцию проводили согласно выбранному методу ФЛКА, как описано далее. Операцию завершала амниоредукция до нормальной величины максимального вертикального кармана для данного срока гестации. Через 10–15 минут после извлечения интродьюсера проводили ультразвуковое исследование для контроля кровотечения из места доступа и осложнений со стороны матери и плода.

Средний срок гестации на момент выполнения ФЛКА среди всех пациенток составлял $20,44 \pm 2,44$ недель и значимо не различался между исследуемыми выборками. Наибольшее число операций (90 операций, 52,5%) было выполнено в сроке 19–22 недели (Таблица 7).

Таблица 7 – Срок гестации на момент проведения ФЛКА

<i>Срок гестации на момент проведения операции</i>	<i>Число операций (N, %)</i>
15–18 недель гестации	46 (26,5%)
19–22 недели гестации	90 (52,5%)
23–26 недель гестации	37 (21%)

В нашей работе мы использовали три методики фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов – неселективную, селективную и методику Соломон. Частота выполнения методики Соломон составила 16,8 % (29 пациенток), в то время как частота выполнения селективной или неселективной методик составила 60,1% (104 пациентки) и 23,1% (40 пациенток), соответственно (Рисунок 8).

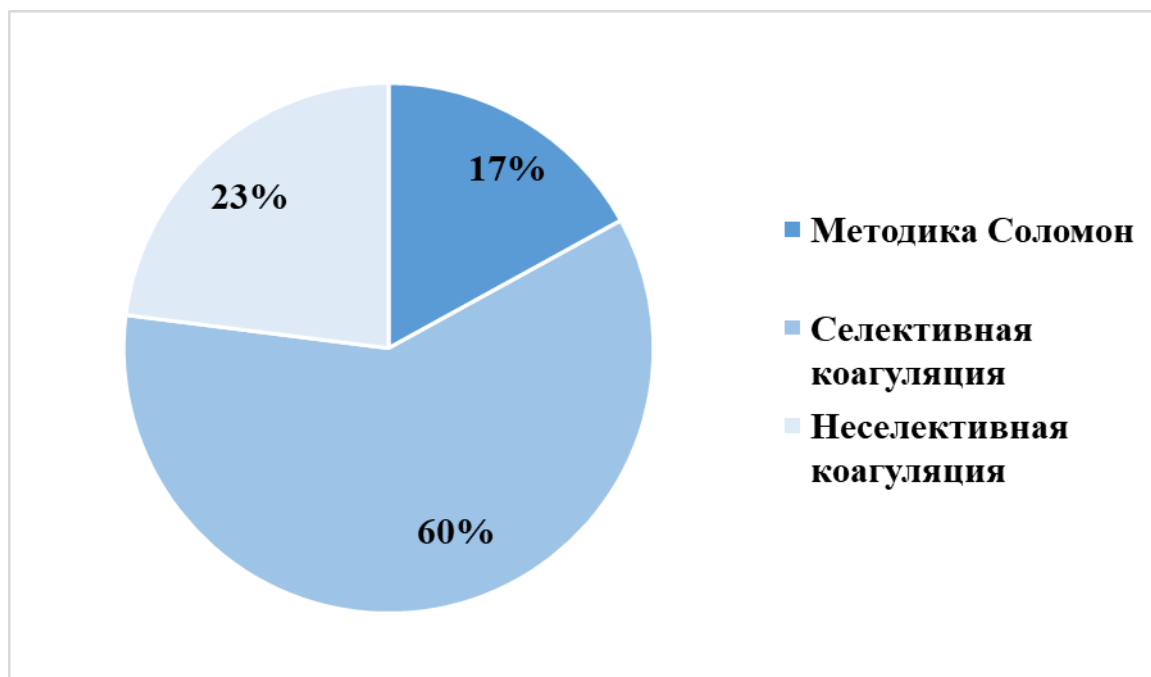


Рисунок 3 – Распределение пациенток по методикам ФЛКА (доля пациентов, которым выполнялась ФЛКА по разным методикам)

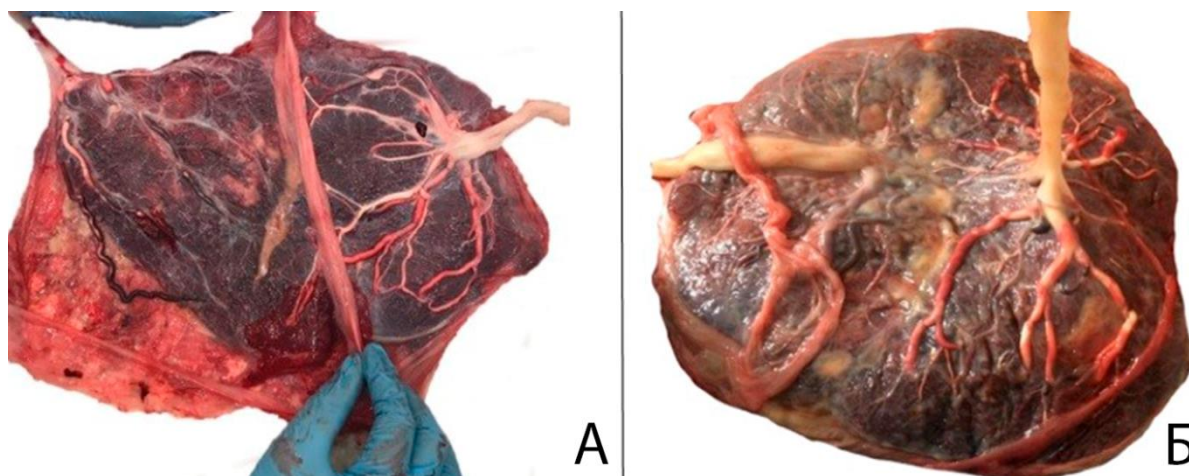
Первоначально при фетоскопии использовали технику неселективной абляции (то есть коагуляции всех сосудов, пересекающих амниотическую перегородку). В дальнейшем методику усовершенствовали до селективной коагуляции. При последовательной селективной коагуляции изначально коагулируют АВ анастомозы, начиная с самых крупных со стороны донора, заканчивают коагуляцией мелких анастомозов. Следовательно, данную методику ФЛКА выполняли с определенной рекомендованной последовательности пересечения анастомозов: в первую очередь коагулировали АВ анастомозы от донора к реципиенту, затем АВ анастомозы от реципиента к донору, далее оставшиеся АА, ВВ коммуниканты. Такая последовательность абляции позволяет предотвратить шунтирование крови от плода к реципиенту во время операции и развитие гипотензии у донора.

Ход сосудов по возможности просматривали до зоны анастомозов, обращали внимание не только на количество анастомозов, но и на их направление (артерио-артериальные, вено-венозные, артерио-венозные) и диаметр сосудов. Конкретный вид анастомозов определяли исходя из морфологических признаков: артерии – темно-синие, вены – ярко-красные. Качественно размер сосудов (крупные и мелкие) определяли по соответствию размера сосуда размеру введенного оптоволокну

известного диаметра (0,2 мм): сосуды, диаметр которых меньше или равен диаметру проводника относили к мелким; сосуды, диаметр которых в два раза толще – к крупным. Общее количество АВ, АА и ВВ плацентарных анастомозов было подсчитано при изучении записей ФЛКА.

В последние годы все большее распространение находит модифицированная фетоскопическая коагуляция фето-фетальных анастомозов – методика Соломон. Данная процедура проводится на втором этапе фетоскопии после селективной аблации крупных шунтов и заключается в коагуляции поверхности плаценты по линии, соединяющей скоагулированные анастомозы. Таким образом, все коагулированные анастомозы от одного края плаценты до другого соединялись, происходило разобщение плацент – бихорионизация.

Все плаценты пациенток с монохориальной двойней, осложненной СФФТ, после лечения методом ФЛКА постнатально исследовали на наличие резидуальных межплодовых анастомозов (Рисунок 4), то есть проводили ретроспективную оценку качества выполнения ФЛКА.



Примечание – А – Селективная ФЛКА. Б – Селективная ФЛКА по методике Соломон

Рисунок 4 – Ангиоархитектоника плаценты. Сосудистый бассейн правой пуповины наполнен молоком, сосуды хорошо визуализируются, в отличие от сосудов за пересеченным «сосудистым экватором»

Для этого сразу после рождения последа все сосуды одной из пуповин наполняли красителем – молоком, после распределения которого по мелким сосудам на

поверхности плаценты визуализировали ангиоархитектонику бассейна первой пуповины. При наличии остаточных анастомозов (поверхностных и глубоких) краситель, проходя по ним, наполнял также сосудистую систему второй пуповины.

На втором этапе работы была проведена оценка перинатальных исходов у детей из МХБА двоен, осложненной СФФТ, после выполнения ФЛКА. В настоящем исследовании, в отличие от существующих аналогов, был также проведен анализ отдаленных результатов развития выживших детей. В частности, была исследована частота различных осложнений (заболевания ЦНС, сердечно-сосудистой системы, ретинопатия новорожденных, заболевания мочевыводящих путей, патология кишечника), а также была выполнена оценка социальной адаптации детей спустя 1–7 лет после рождения на дошкольном этапе и в начальных классах школы.

Перинатальные исходы и отдаленные результаты развития детей анализировали с учетом антенатальных факторов и особенностей проведения ФЛКА для выявления прогностических критериев эффективности лечения СФФТ.

2.4 Статистические методы исследования

Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения MedCalc (version 11.2, 2011 MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). Количественные переменные представляли в виде медианы и межквартильного размаха, качественные в виде частоты и доли (%). Тип распределения количественных переменных оценивали построением частотных гистограмм и тестом Шапиро–Уилка. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических тестов. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. В случае зависимой переменной количественного типа для оценки влияния независимой качественной переменной (тип операции, исход беременности, стадия СФФТ) использовали дисперсионный анализ с последующим попарным сравнением методом наименьшей значимой разницы. Выявление значимых предикторов неблагоприятного исхода беременности проводили при помощи бинарной логистической регрессии с обратным набором предикторов по Вальду. Результаты логистической регрессии представляли в виде значения бета-коэффициента, значимости (p) и отношения шансов.

Анализ неблагоприятных исходов с учетом времени до их наступления проводили с помощью кривых выживаемости Каплана – Майера и критерия log rank χ^2 . Результаты представлены в виде кривых Каплана –Майера, таблицы классификации, значения критерия log rank χ^2 и точного значения p.

Чувствительности и специфичность предикторов, вошедших в регрессионную модель, оценивали с помощью ROC-анализа. Результаты представлены в виде ROC-кривых, а также значений AUC, чувствительности, специфичности, порогового значения и точного значения p.

В ходе работы была произведена кросс-валидация регрессионной модели и сформулировано уравнение регрессии, которое позволяет определить вероятность благоприятного исхода беременности.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящем исследовании была оценена эффективность лечения СФФТ методом ФЛКА, изучены перинатальные исходы и отдаленные результаты развития детей. Был проведен анализ зависимости результатов лечения и исходов беременности от степени тяжести СФФТ, от технических особенностей ФЛКА, а также от неспецифических осложнений многоплодной беременности.

3.1 Результаты лечения СФФТ

3.1.1 Неблагоприятные результаты оперативного лечения у пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ

Из 173 пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ, ФЛКА явилась неэффективной у 51 (29,5%) пациентки (внутриутробная гибель обоих плодов). В структуре неблагоприятных исходов, произошедших после ФЛКА, нами рассмотрены: в сроке до 22 недель – самопроизвольный аборт, замершая беременность, в сроке от 22 недель – преждевременный разрыв плодных оболочек, антенатальная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, хориоамнионит, САП.

С точки зрения продолжительности периода от ФЛКА до внутриутробной гибели плодов неблагоприятные исходы были разделены на 3 подгруппы: сроки до двух недель, от двух до четырех недель и более четырех недель после операции. Осложнения, результатом которых стала внутриутробная гибель плодов, чаще развивались в течение первых 2 недель после операции – у 28 (54,9%) из 51 пациентки (Рисунок 5). Внутриутробная гибель плодов в срок от двух до четырех недель и более четырех недель после ФЛКА составили 19,6% (10 из 51 пациентки) и 25,5% (13 из 51 пациентки), соответственно (Таблица 8).

Внутриутробная гибель плодов вследствие самопроизвольного выкидыша и/или преждевременного разрыва плодных оболочек значимо чаще ($p < 0,05$) развивалась в течение 2 недель после ФЛКА (31,4%, 16 пациенток), чем со второй по четвертую неделю (7,8%, 4 пациентки) и после четырех недель (21,6 %, 11 пациенток) (Таблица 8).

Таблица 8 – Структура осложнений после ФЛКА и сроки внутриутробной гибели плодов

<i>Исходы беременности</i>	<i>Сроки гибели</i>			
	до 2 недель	от 2 до 4 недель	от 4 недель	Всего
Замершая беременность	8	2	–	10
Самопроизвольный выкидыш	11	1	5	17
Преждевременный разрыв плодных оболочек	5	3	6	14
Аntenатальная гибель плода	1	–	1	2
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	2	1	–	3
Хориоамнионит	1	1	–	2
Синдром анемии-полицитемии (САП)		2	1	3
Итого	28 (54,9%)	10 (19,6%)	13 (25,5%)	51

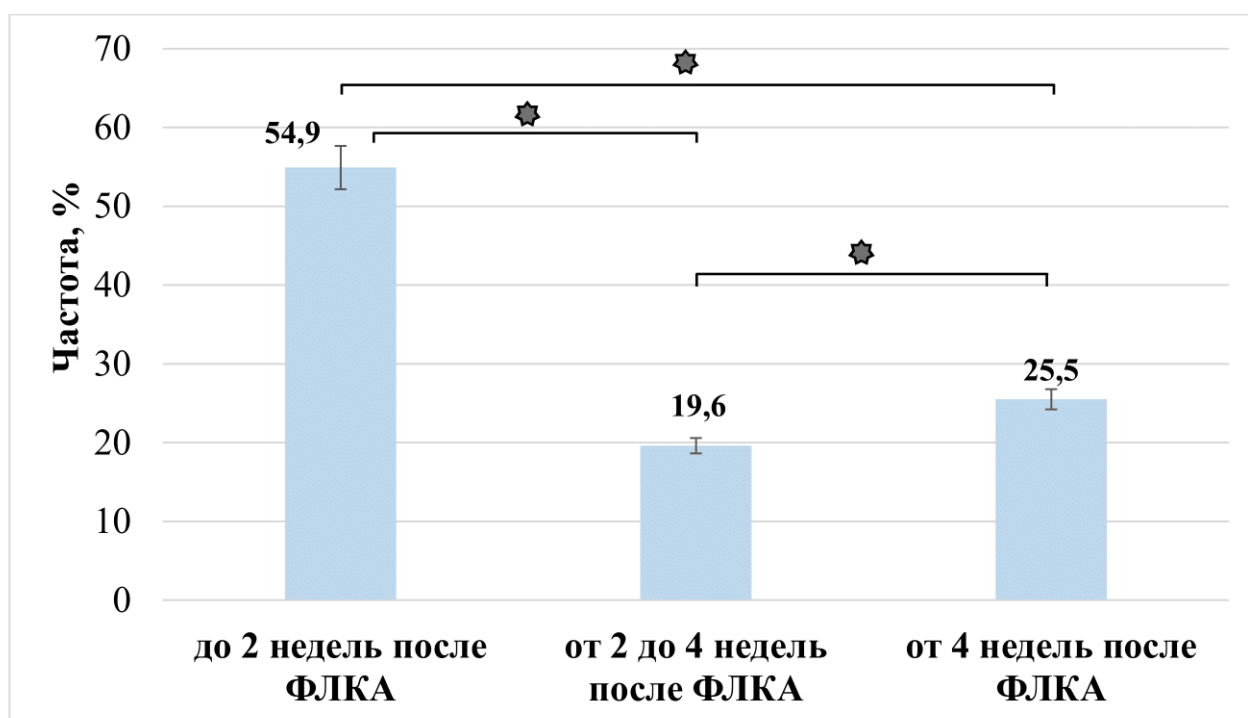


Рисунок 5 – Частота внутриутробной гибели обоих плодов с учетом длительности временного промежутка после ФЛКА

В дальнейшем нами были проанализированы неблагоприятные исходы в зависимости от сроков гестации на момент внутриутробной гибели: до 22 недель и

свыше 22 недель. Частота внутриутробной гибели до достижения плодом жизнеспособности (менее 22 недель) была вдвое выше, чем после 22 недель (67,7% против 32,3%, $p < 0,05$) (Рисунок 6).

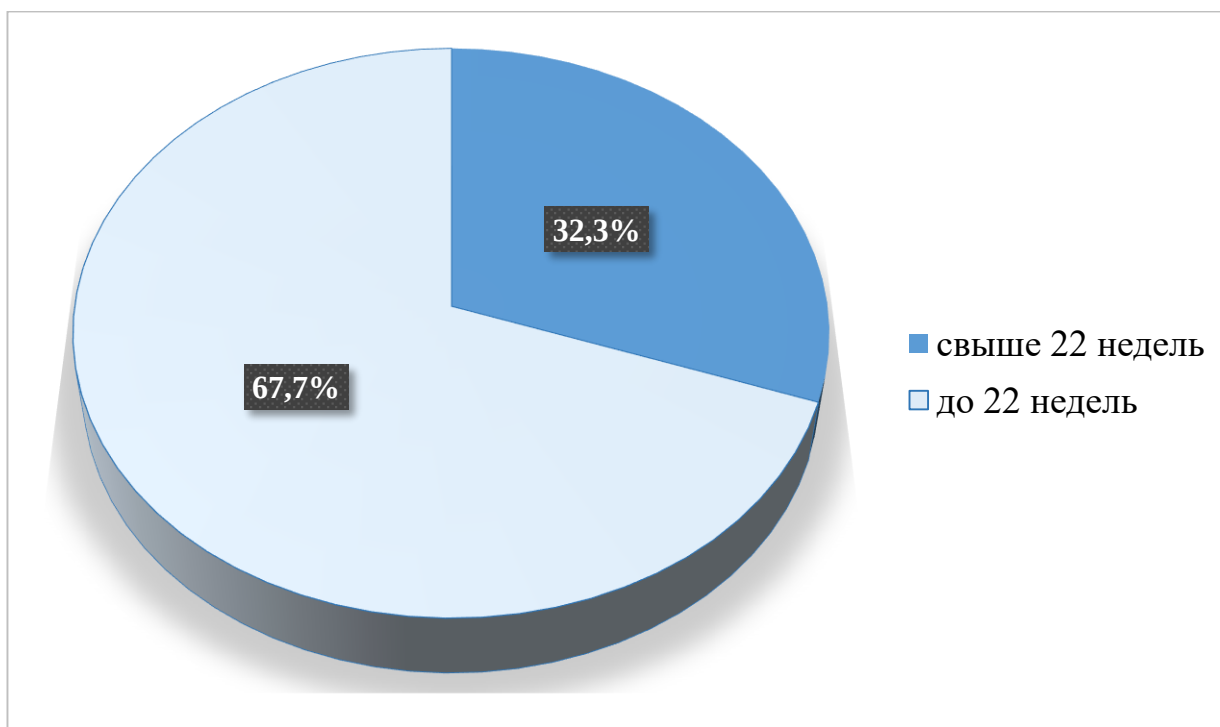


Рисунок 6 – Сроки внутриутробной гибели плодов с СФФТ после ФЛКА

Таким образом, наибольшее количество неблагоприятных исходов отмечено в течение первых двух недель после проведения ФЛКА, причем независимо от длительности временного промежутка после ФЛКА причинами внутриутробной гибели плодов явились самопроизвольный выкидыш (до 22 недель) и преждевременное излитие околоплодных вод. Частота внутриутробной гибели детей была вдвое выше в сроки до 22 недель гестации.

Нами была оценена зависимость между частотой неблагоприятных исходов стадией СФФТ на разных сроках после выполнения ФЛКА. Установлено, что частота развития осложнений через 2 недели и через 2–4 недели после ФЛКА значимо не связана со стадией СФФТ ($p > 0,05$).

При сравнении частоты осложнений после операции у беременных МХБА двойней с 15-й по 22-ю неделю гестации по стадиям СФФТ обнаружены статистически значимые различия. На IV и III стадиях синдрома по сравнению со II частота внутриутробной гибели плодов в послеоперационном периоде оказалась выше –

33,3% (3 пациентки), 24,4% (19 пациенток), 11,6% (10 пациенток), соответственно ($p < 0,05$). Это объясняется быстрой манифестацией СФФТ до IV стадии до 22 недель гестации и более сложным течением заболевания. Частота развития осложнений после 22 недель гестации не зависела от стадии СФФТ ($p > 0,05$).

3.1.2 Благоприятные результаты оперативного лечения у пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ

Из 173 пациенток общее число благоприятных исходов беременностей составило 70,5% (122 пациентки), неблагоприятных исходов – 29,5% (51 пациентка). Среди пациенток с благоприятными исходами у 73 выжили оба ребенка (42,2% от всех беременностей), у 49 пациенток – один ребенок (28,3%) (Рисунок 7).

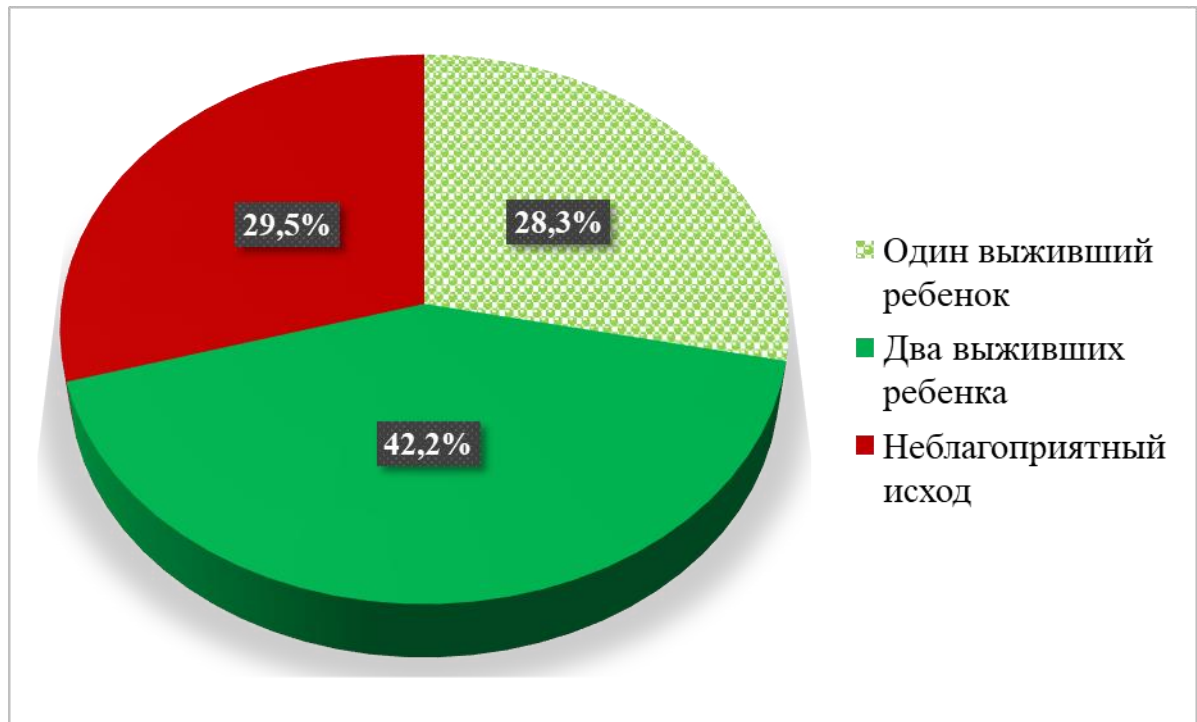


Рисунок 7 – Исходы беременностей у пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ, после ФЛКА

При анализе сроков родоразрешения среди пациенток с МХБА двойней, родивших двух живых детей, родоразрешение происходило в среднем в $34,0 \pm 3,56$ недель гестации, медианное значение – 34-я неделя. По критерию Шапиро – Уилка в отношении срока гестации выборка соответствует нормальному распределению, наибольшее количество родов произошло на 33–37-й неделях (Рисунок 8).

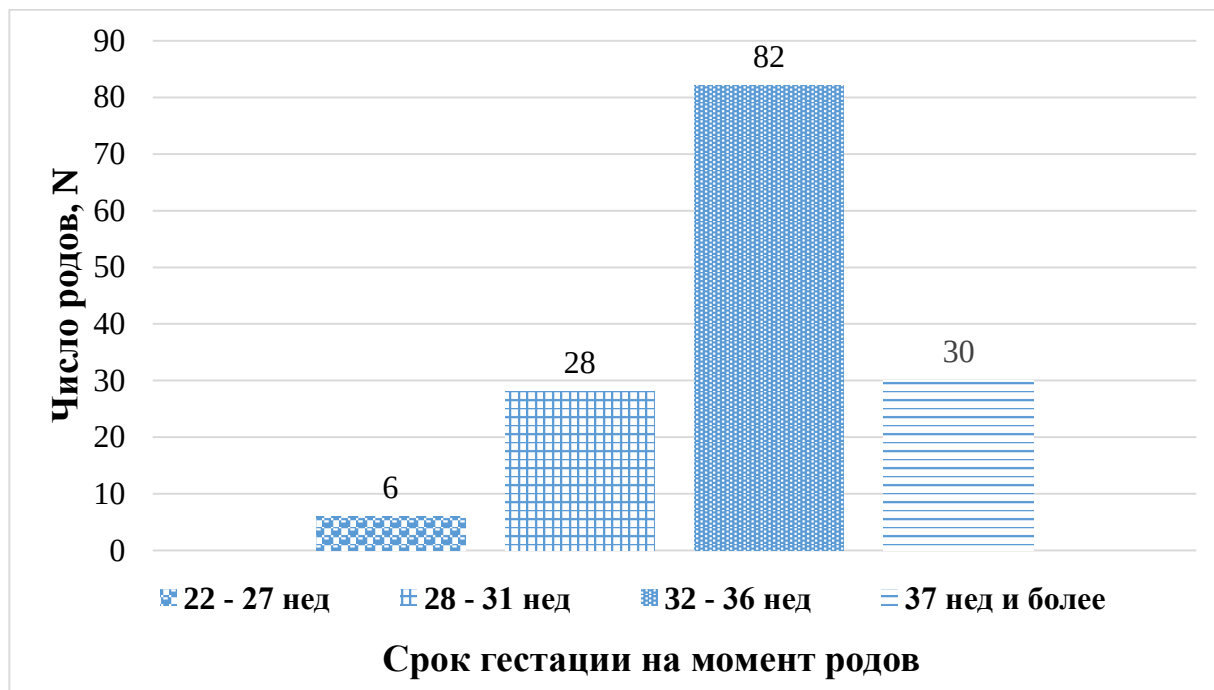


Рисунок 8 – Сроки родов пациенток с МХБА двойней и благоприятными исходами (двое живых детей)

Среди пациенток с МХБА двойней и благоприятным исходом (рождение одного живого ребенка), роды происходили несколько ранее, чем у пациенток, родивших двух живых детей: $32,0 \pm 4,34$ недели, медианное значение – 31-я неделя. Выборка соответствует нормальному распределению согласно критерию Шапиро – Уилка. Наибольшее количество детей родилось на 28–31-й неделях гестации (Рисунок 9).

Сравнение сроков родоразрешения в двух подгруппах пациенток с благоприятными исходами показало, что среди пациенток, родивших двух живых детей, среднее значение срока гестации было статистически значимо выше, чем у женщин, родивших одного живого ребенка ($p = 0,017$, критерий Стьюдента) (Рисунок 10).

При сопоставлении массы новорожденных и оценок по шкале Апгар в двух подгруппах пациенток с благоприятным исходом средняя масса при рождении двух детей составила 2023 ± 687 г, медианное значение массы – 1970 г. Распределение детей по массе соответствовало нормальному согласно критерию Шапиро – Уилка. Из 146 детей данной подгруппы только девять детей родились с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г). Среднее значение оценки по шкале Апгар составило 7 баллов.

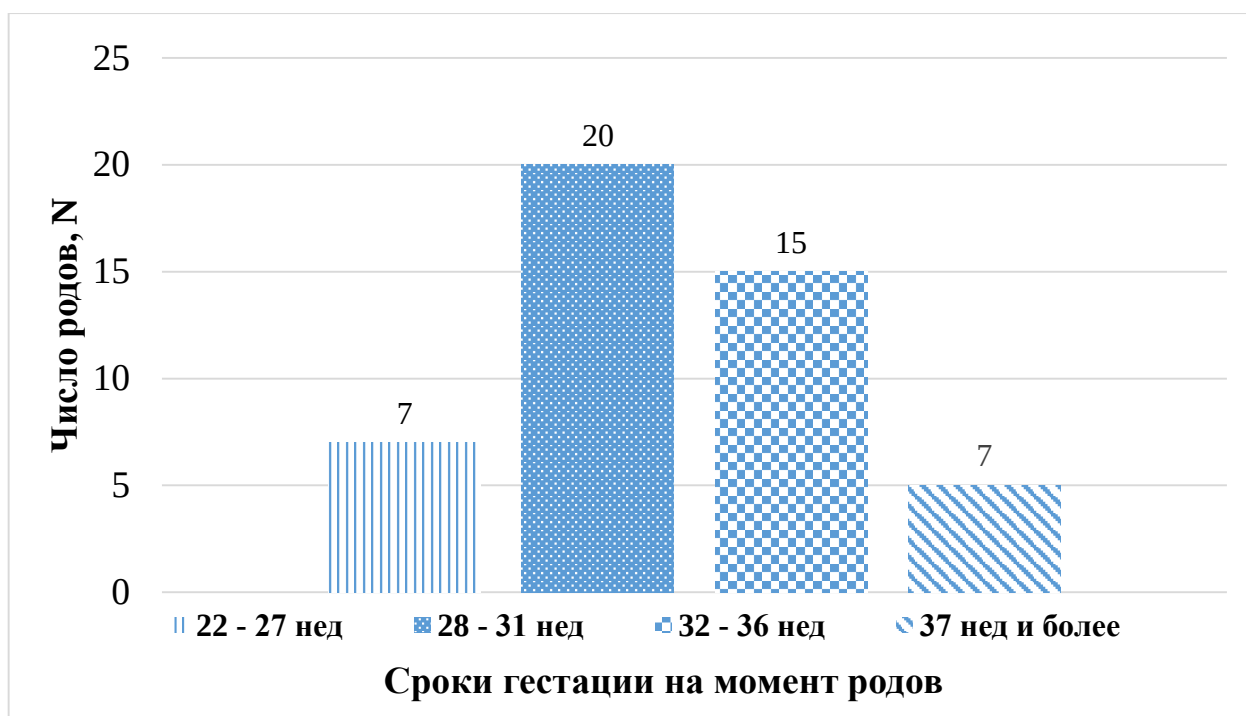


Рисунок 9 – Сроки родов пациенток с МХБА двойней и благоприятными исходами (один живой ребенок из двойни)

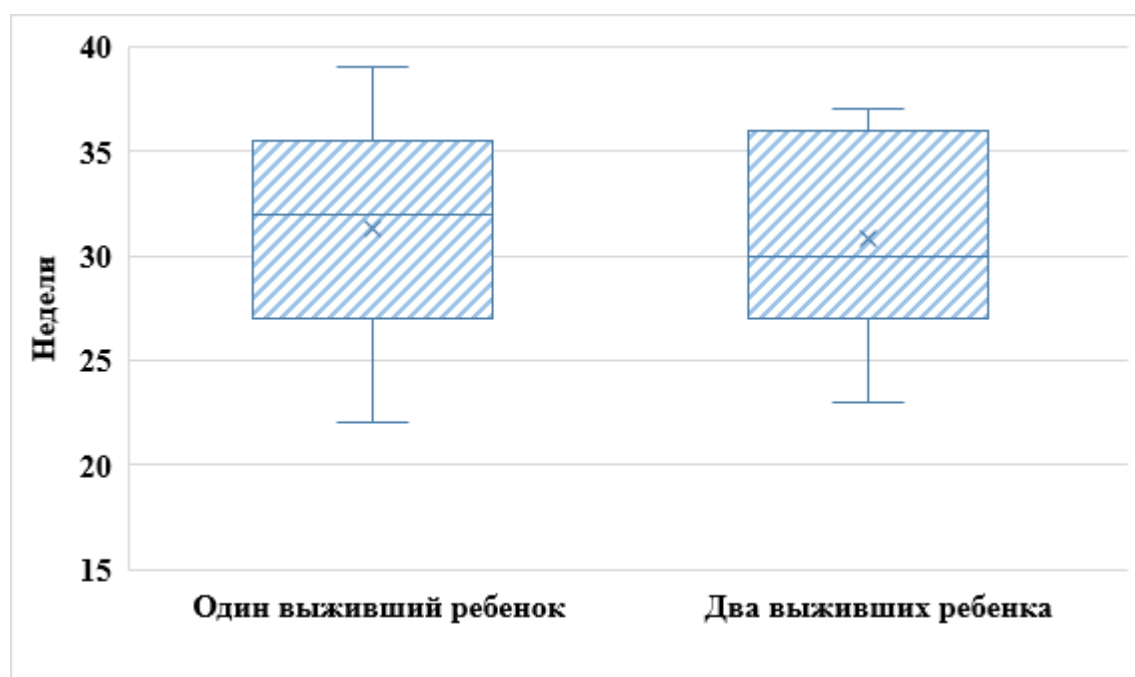


Рисунок 10 – Сроки родоразрешения пациенток с одним и двумя выжившими детьми из МХБА двоен

Средняя масса детей при рождении среди одного родившегося из двойни составила 1980 ± 980 г, медианное значение массы – 1810 г. В данной подгруппе распределение детей по массе при рождении не соответствовало нормальному согласно критерию Шапиро – Уилка, большее количество детей имели массу менее

1800 г. Из 49 новорожденных в данной подгруппе четыре ребенка родились с экстремально низкой массой тела (менее 1000 кг). Среднее значение оценки по шкале Апгар составило 6/7 баллов.

Как следует из представленных выше данных, масса детей при рождении значительно не различалась при рождении одного или двух живых детей ($p = 0,8$, критерий Манна – Уитни) (Рисунок 11). Средний балл по шкале Апгар также значительно не отличался.

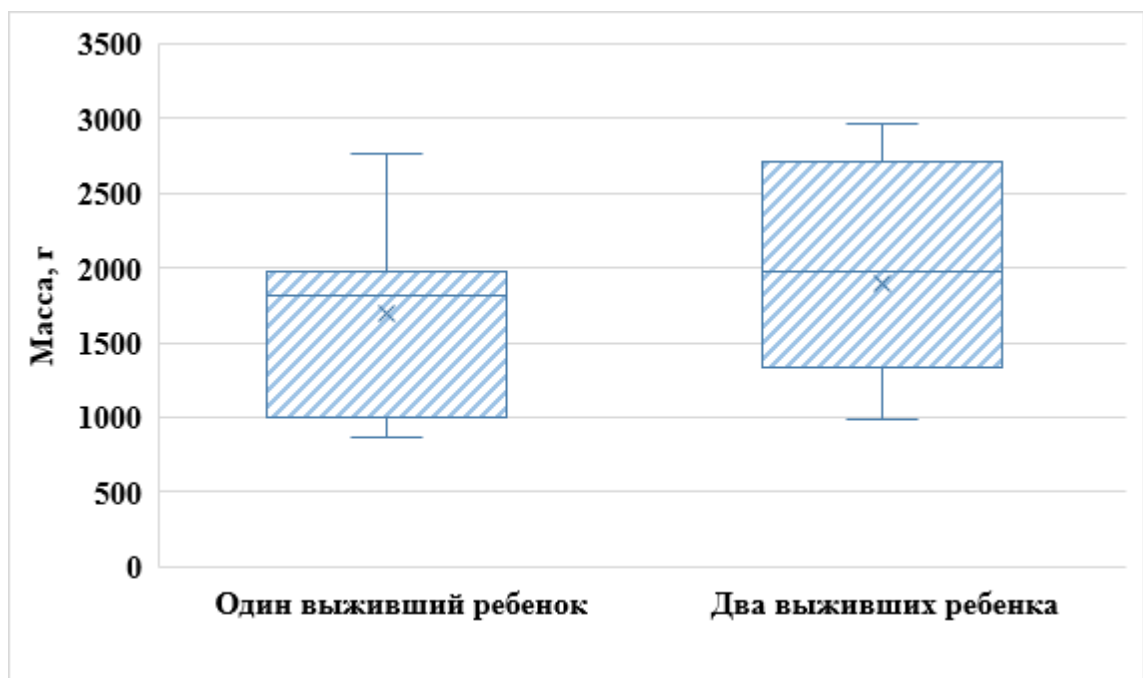


Рисунок 11 – Масса детей при рождении в группе с благоприятными исходами (один или два живых ребенка)

Среди пациенток, родивших одного или двух детей, кесарево сечение было выполнено у 58% и 74% пациенток соответственно, на второй этап выхаживания были переведены 68% и 74% детей соответственно.

При рождении одного живого ребенка из двойни анализ перинатальных исходов показал: 7 детей (32%) были выписаны домой, 15 детей (68%) в течение 2–8 недель наблюдались на втором этапе выхаживания. Низкая для срока гестации масса тела была у одного ребенка – 820 г. У 16% детей масса тела составила от 1000 до 1499 г, у 21% – от 1500 до 2000 г, у 58% – более 2000 г. При рождении двух живых детей: 18 (26%) были выписаны домой, 52 ребенка (74 %) продолжили наблюдаться на втором этапе выхаживания. Низкую массу тела для срока гестации

зафиксировали у 13% детей. Масса тела при рождении составила от 500 до 999 г у 9% детей, от 1000 до 1499 г – у 14% детей, от 1500 до 2000 г – у 23% детей, более 2000 г – у 54%.

В Таблице 9 объединены основные исходы родов в группах с одним и двумя выжившими детьми. Статистически значимые различия обнаружены только при сравнении сроков родоразрешения (Таблица 9).

Таблица 9 – Основные исходы родов в группах с одним и двумя выжившими детьми

	<i>Один рожденный ребенок</i>	<i>Два рожденных ребенка</i>
Всего пациенток	49	73
Средний срок родоразрешения ± станд. отклон.	32±4,34 нед.*	34±3,56 нед.
Средняя масса детей при рождении ± станд. отклон.	1980±980 г	2023±687 г
Медиана массы при рождении	1810 г	1970 г
Средняя оценка по шкале Апгар	6/7 баллов	7 баллов
Второй этап выхаживания	68%	74%
Постнатальные осложнения	%	%
Социальная адаптация	91%	91,5%
<i>Примечание – * – $p < 0,05$ при сравнении исходов между подгруппами с одним и двумя родившимися детьми</i>		

3.2 Отдаленные результаты развития детей из МХБА двойни, осложненной СФФТ после ФЛКА

Отдаленные результаты развития детей из МХБА двойни, осложненной СФФТ после ФЛКА были проанализированы у 57 пациенток с благоприятными исходами, среди которых у 22 родился один живой ребенок, у 35 – два живых ребенка. Таким образом, всего были изучены отдаленные результаты развития 92 детей.

Из родившимся живыми детей отклонений в развитии к 1–1,5 годам жизни не было выявлено у 58 из 92 детей (63%). Распределение детей без отклонений в развитии по подгруппам было равномерным и составило 63% в подгруппе с одним родившимся ребенком и 62,9% в подгруппе с двумя родившимися живыми детьми.

Общая частота постнатальных осложнений в исследованной выборке составила 37% (34 из 92 детей). Патология центральной нервной системы была выявлена у 11 детей (11,9%). ДЦП к одному году жизни был выявлен у 7 детей (7,6%), эпилепсия – у 4 (4,3%), ретинопатия недоношенных развилась у 9 детей (9,8%), осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы – у 8 (8,7%), бронхолегочная дисплазия – у 3 (3,3%), осложнения со стороны почек и желудочно-кишечного тракта – у 3 (3,3) %.

В структуре патологии ЦНС у 7 из 11 детей к 1 году жизни был диагностирован ДЦП: один ребенок – единственный выживший из двойни, 6 детей – из пары выживших. Пять из 7 детей родились с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г) в сроки 26–27 недель, двое с массой 1200 и 1400 г (28 и 30 недель, соответственно). У всех 7 детей с ДЦП в раннем неонатальном периоде при нейросонографии были выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени выраженности; к 6–10 месяцам жизни выявляли кисты головного мозга и гидроцефалия.

У 4 из 11 детей с поражением ЦНС органических патологий головного мозга выявлено не было, однако к 1,5 годам жизни был поставлен диагноз эпилепсия, в том числе у двух в сочетании психомоторного развития; диагноз задержки психомоторного развития у обоих детей был снят к двум годам жизни.

У 9 детей к 6–12 месяцам жизни была диагностирована ретинопатия недоношенных, гестационные сроки при рождении данных детей составляли 25–31 неделю. Шести пациентам в возрасте около 12 месяцев было проведено хирургическое лечение, не требующая хирургической коррекции, ретинопатия сохранилась в трех наблюдениях. Относительно высокая частота встречаемости ретинопатии недоношенных, безусловно, определялась гестационным возрастом при родоразрешении.

У 8 из 92 детей диагностировали врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы: дефекты межпредсердной перегородки, незаращение Боталлова протока (у троих детей – успешная хирургическая коррекция) и другие. Пороки сердечно-сосудистой системы преимущественно проявлялись в легкой или среднетяжелой формах, были связаны с гемодинамическими нарушениями при СФФТ и ранним родоразрешением, и, как правило, регрессировали с возрастом. У 3 детей

диагностировали бронхолегочную дисплазию, у 1 – гипотрофию почек, у 2 – некротический энтероколит.

Как было указано выше, рождение двух живых детей значимо чаще происходило на более позднем сроке ($34 \pm 3,56$ нед.), чем рождение одного живого ребенка ($32 \pm 4,34$ нед.) (раздел 3.1.2). В связи с этим, нами был проведен анализ отдаленных результатах отдельно в двух подгруппах.

Из подгруппы пациенток с МХБА двойней, родивших одного живого ребенка из двойни, отдаленные исходы беременности были изучены у 22 женщин. У 14 детей на протяжении первого года жизни не было выявлено осложнений, у 8 детей (36%) развились постнатальные осложнения. Из 22 детей ДЦП был диагностирован у одного ребенка (4,5%), эпилепсия – у 1 ребенка (4,5%), ретинопатия недоношенных возникла у 3 детей (13,5%), осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы у 2 детей (9%), бронхолегочная дисплазия у одного ребенка (4,5%) (Таблица 10).

Таблица 10 – Структура отдаленных постнатальных осложнений

<i>Отдаленные постнатальные осложнения</i>	<i>1 родившийся ребенок, N = 22</i>	<i>2 родившихся ребенка, N = 70</i>	<i>Итого</i>	<i>p</i>
ДЦП	1 (4,5%)	6 (8,5%)	7(7,6%)	0,567
Эпилепсия	1 (4,5%)	3 (4,3%)	4(4,3%)	0,872
Ретинопатии	3 (13,5%)	6 (8,5 %)	9 (9,7%)	0,474
Сердечно-сосудистые осложнения	2 (9%)	6 (8,5%)	8 (8,7%)	0,544
Почечные осложнения	–	1(1,4%)	1(1,1%)	0,566
Энтеропатии	–	2(2,9%)	2(2,2%)	0,743
Бронхолегочная дисплазия	1(4,5%)	2(2,9%)	3(3,3%)	0,111

Среди 35 пациенток, родивших двоих живых детей (70 детей) отклонений в развитии не выявлено к году жизни у 44 из 70 детей (63%). У остальных 26 детей (37 %) развились те или иные постнатальные осложнения: у 6 детей (8,5%) - детский церебральный паралич, у 3 (4,3%) – эпилепсия, у 6 детей (8,5%) – ретинопатия недоношенных, у 6 детей (8,5%) – сердечно-сосудистые осложнения, у 2 детей (2,9%) – бронхолегочная дисплазия, у одного ребенка (1,4%) – почечные нарушения, у 2,9% патологии желудочно-кишечного тракта.

Сравнение отдаленных исходов у детей в группах с одним и двумя выжившими детьми не показало статистически значимых различий по структуре осложнений.

Учитывая, что психомоторное развитие детей во многом определяет успешную социализацию человека, нами рассмотрены особенности социальной адаптации детей из МХ двоен, осложненных СФФТ после лечения ФЛКА.

В первой подгруппе (один выживший ребенок из двойни, 22 ребенка) к 2019 году 87% детей можно считать социально адаптированными. 14 детей посещают детский сад, пять детей учатся в начальной школе. В отношении одного из детей данной подгруппы заключение об успешной социальной адаптации пока сделать не представляется возможным так как ребенок не достиг возраста 3 лет, находится дома, однако, его психомоторное развитие соответствует возрасту. Социально дезадаптированы 2 ребенка из 22. В силу особенностей развития дети нуждаются в индивидуальном подходе, вынуждены посещать специализированные учреждения (Рисунок 12).

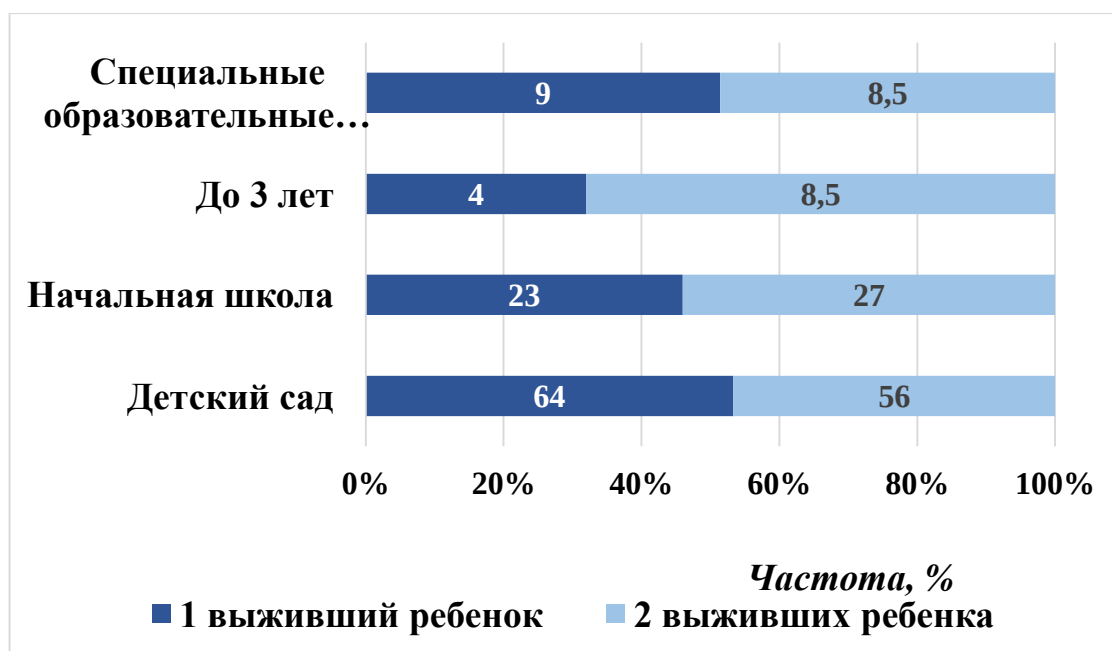


Рисунок 12 – Социальная адаптация детей (одного и двух выживших из двойни)

Во второй подгруппе (двое родившихся живыми детей) к 2019 году полностью социально адаптированы были 58 из 70 детей (83%): 39 детей посещали детский сад, 19 – начальную школу.

Шесть из 70 детей к 2019 году не достигли возраста 3 лет, дошкольные учреждения на тот момент не посещали, однако, важно отметить, что их развитие соответствовало возрасту. Социально дезадаптированы, не посещают дошкольные/школьные учреждения 6 детей, в связи с задержкой психомоторного развития (Рисунок 12).

При проведении сравнения (критерий хи-квадрат) нами не выявлено статистически значимых различий в социальной адаптации детей из двух подгрупп (распределении детей по типам учебных заведений).

3.3 Гестационные осложнения, локализация плаценты, сроки проведения ФЛКА у пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ, и исходы беременности

Анализируя клинические факторы, которые могли повлиять на исходы беременности МХБА двоен с СФФТ после ФЛКА, мы рассматривали частоту неспецифических осложнений многоплодной беременности (ИЦН, анемия, преэклампсия), а также частоту специфических осложнений (селективная ЗРП, САП).

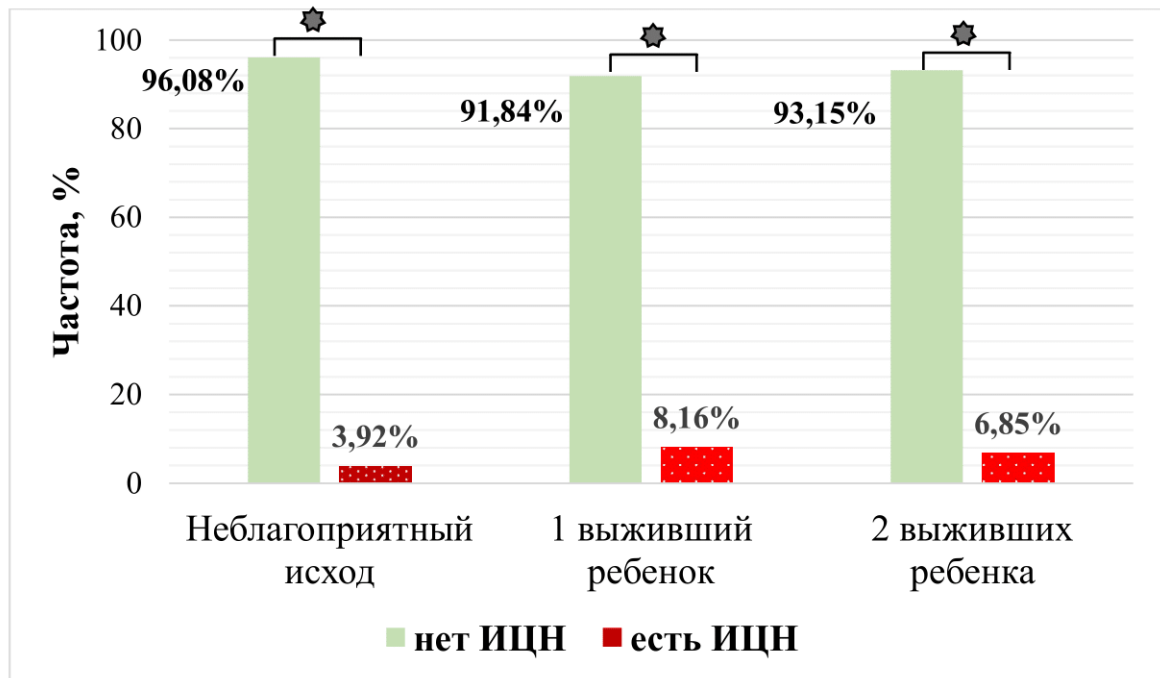
Общая частота ИЦН составила 6,4%, диагностирована у 11 из 173 пациенток. При анализе по группам нами установлено, что среди пациенток с неблагоприятными исходами (2-я группа) ИЦН была выявлена лишь у двух из 51 пациентки (3,9%).

При благоприятном исходе беременности у пациенток с МХ двойней частота ИЦН была также невысока и составила 7,4% (у 9 из 122 пациенток).

В двух подгруппах пациенток с благоприятными исходами беременности частота ИЦН составила 6,8% (5 пациенток из 73, родивших двух живых детей), и 8,2% (4 пациентки из 49, родивших одного живого ребенка).

Среди пациенток с ИЦН неблагоприятный исход зафиксировали в 18,2% случаев.

Статистически значимой зависимости между исходами беременности и частотой встречаемости данного осложнения выявлено не было (Рисунок 13).



Примечание – ★ – $p < 0,05$

Рисунок 13 – Частота ИЦН при разных исходах беременности

Средняя длина шейки матки в 20–24-й неделях беременности по результатам исследования была сопоставима у пациенток с благоприятными и неблагоприятными исходами беременности. Длина шейки матки не была ассоциирована с тем или иным исходом беременности ($p > 0,05$).

Железодефицитная анемия в общей выборке развивалась у 15 из 173 (8,7%) пациенток. Среди пациенток с благоприятным исходом и одним живым ребенком из двойни частота данного осложнения беременности составила 8,1% (у 4 из 49), среди пациенток с благоприятным исходом и двумя живыми детьми – 8,2% (у 6 из 73). У пациенток с неблагоприятным исходом беременности анемия отмечена с той же частотой – 9,8% (у 5 из 51). Различия между исходами беременности и наличием анемии были статистически незначимыми.

Также нами не было выявлено достоверных различий в частоте преэклампсии у пациенток с различными исходами беременности. Так при неблагоприятном исходе беременности преэклампсия была диагностирована у 3 из 51 пациентки (5,9%), при благоприятном исходе (1-я подгруппа – 1 живой ребенок, 2-я подгруппа – 2 живых ребенка) частота преэклампсии составила 4% (2 из 49), 2,7% (2 из 73), соответственно. Преэклампсия развивалась у 7 пациенток (4%), при этом у пациенток с одним или двумя

родившимися детьми и с неблагоприятным исходом наблюдали 2 (4%), 2 (2,7%) и 3 (5,9%) соответственно, различия не были статистически значимыми.

Мы проанализировали частоту специфических осложнений МХ двойни и их возможное влияние на исход беременности. Одно из специфических осложнений – селективная ЗРП – в общей выборке беременных была диагностирована у 41 пациентки (23,7%), чаще, чем при одноплодной беременности. Важное значение имеет синдром задержки роста одного из плодов (селективная ЗРП), в настоящем исследовании (без учета исхода беременности) селективную ЗРП диагностировали у 41 пациентки (23,7%), что вдвое выше, чем при одноплодной беременности. На рисунке 14 представлены данные о частоте встречаемости селективной ЗРП среди пациенток с МХ двойней. Наиболее неблагоприятный 3-й доплерометрический тип (интермитентный кровоток в артерии пуповины) был выявлен только у двух пациенток (1,2%).

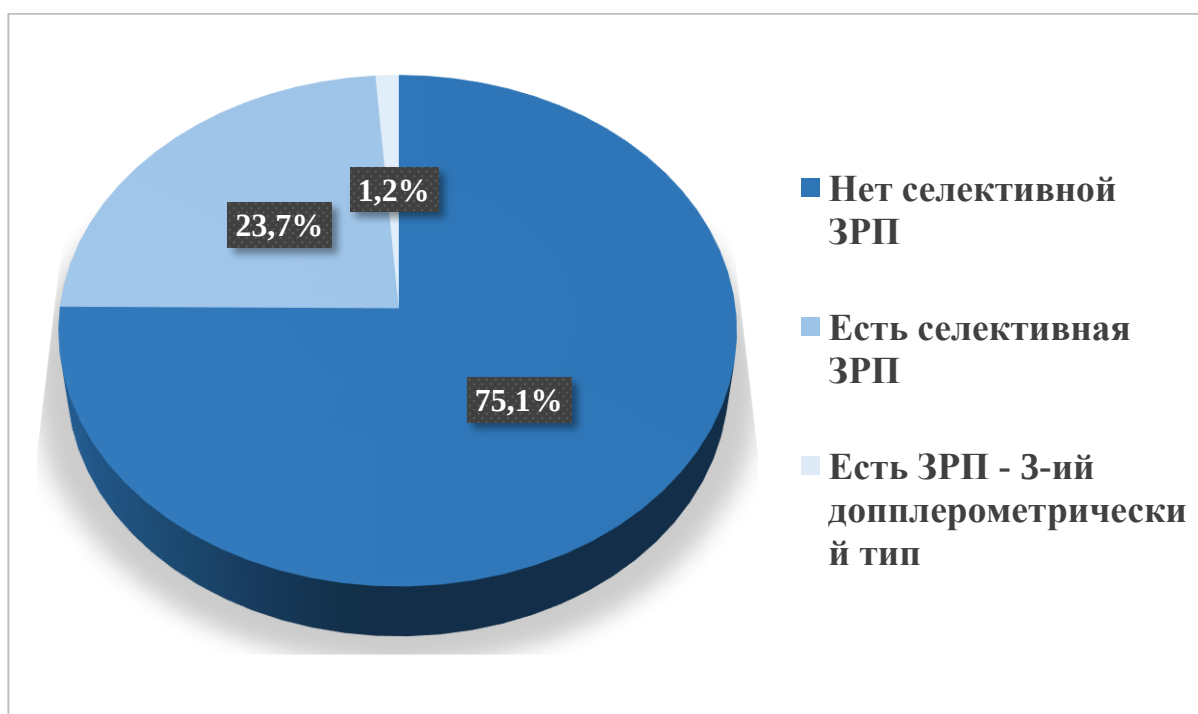
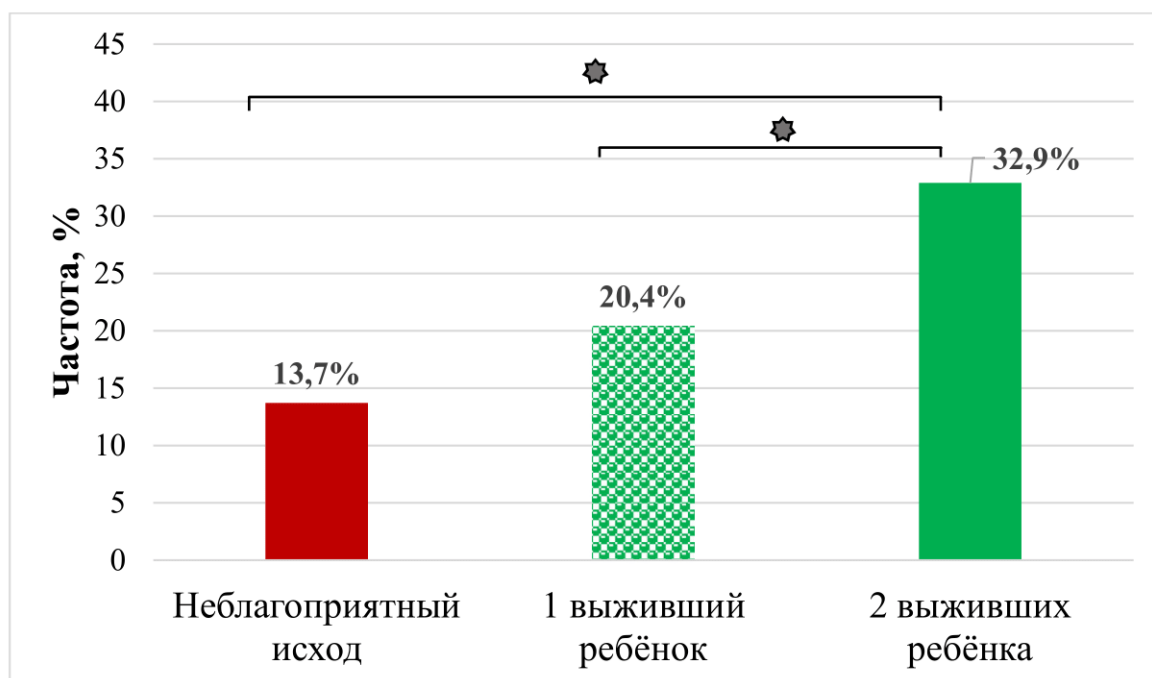


Рисунок 14 – Частота встречаемости селективной ЗРП при МХБА двойне, осложненной СФФТ

Частота селективной ЗРП среди пациенток с двумя родившимися живыми детьми составила 32,9% (24 из 73 пациенток) и была статистически значимо выше по сравнению с пациентками с неблагоприятным исходом (13,7%, 7 пациенток из

51) и с пациентками с одним родившимся живым ребенком из двойни (20,4%, 10 из 49 пациенток).



Примечание – * – $p < 0,05$

Рисунок 15 – Частота встречаемости селективной ЗРП

Как известно, в качестве одной из причин ЗРП рассматривается оболочечное прикрепление пуповины. В настоящем исследовании частота оболочечного прикрепления пуповины составила 20,8% (36 из 173 пациенток). Частота встречаемости оболочечного прикрепления пуповины статистически значимо не отличалось в группах с благоприятными и неблагоприятными исходами беременности. Мы обнаружили, что ЗРП встречается чаще среди пациенток с благоприятными исходами беременности при СФФТ. Это явление трудно однозначно объяснить, оно требует дальнейших исследований.

Основное тяжелое специфическое осложнение СФФТ при лечении с помощью ФЛКА – синдром анемии-полицитемии. Важно отличать спонтанные случаи САП, не связанные с проведением ФЛКА, и САП как послеоперационное осложнение. Развитие САП после коагуляции анастомозов связано с сохранением мелких, часто невидимых глазу анастомозов между плодами, которые активизируются после инактивации крупных анастомозов и с увеличением срока гестации.

Спонтанные случаи САП, как правило, проявляются при отсутствии крупных межплодовых анастомозов. У пациенток с СФФТ обычно САП связан с проведением ФЛКА. В нашей работе почти все случаи САП были диагностированы после ФЛКА, что указывает на их ятрогенное происхождение. В трех случаях был обнаружен спонтанный САП в сочетании с СЗРП и СФФТ. Всем трем пациенткам была проведена операция ФЛКА, которая прошла успешно и привела к благоприятным исходам.

Послеоперационный САП, по данным нашего исследования встречался в 8,6% наблюдений (15 пациенток) (Рисунок 16). Частота встречаемости САП у пациенток с неблагоприятным исходом составила 20% (3 пациентки) среди всех пациенток с САП.

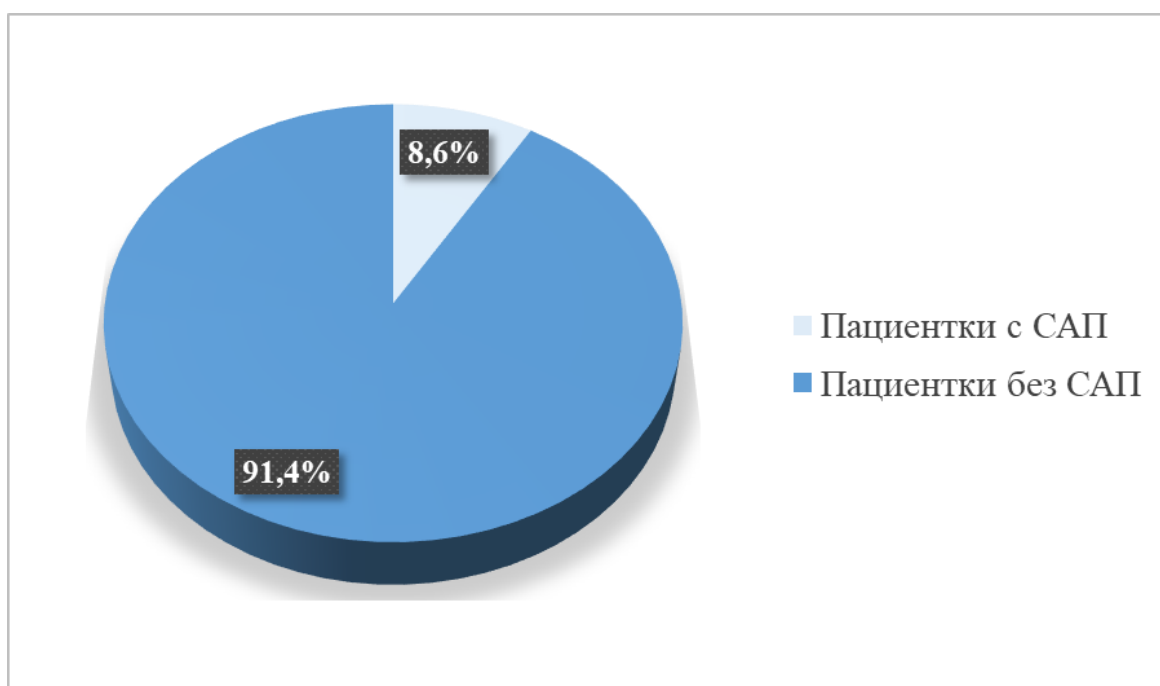


Рисунок 16 – Частота развития САП у пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ после ФЛКА (n = 173)

При ятрогенном САП в 2 случаях была проведена повторная успешная операция коагуляции анастомозов, приведшая к благоприятному исходу.

Особое внимание было уделено расположению плаценты. На Рисунке 17 представлены данные о расположении плаценты (на передней или задней стенках матки) у 173 пациенток с СФФТ. В 52,6% наблюдений (91 пациентка) плацента

располагалась преимущественно на передней стенке матки, в 47,4% (82 пациентки) – преимущественно на задней стенке матки.

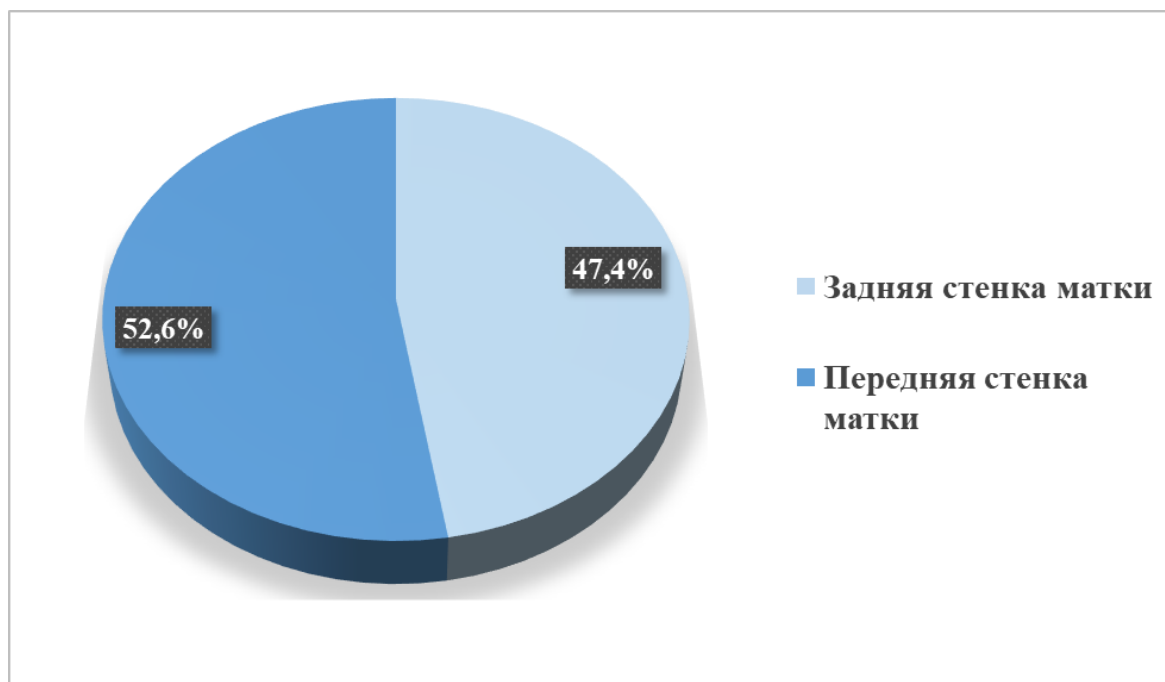
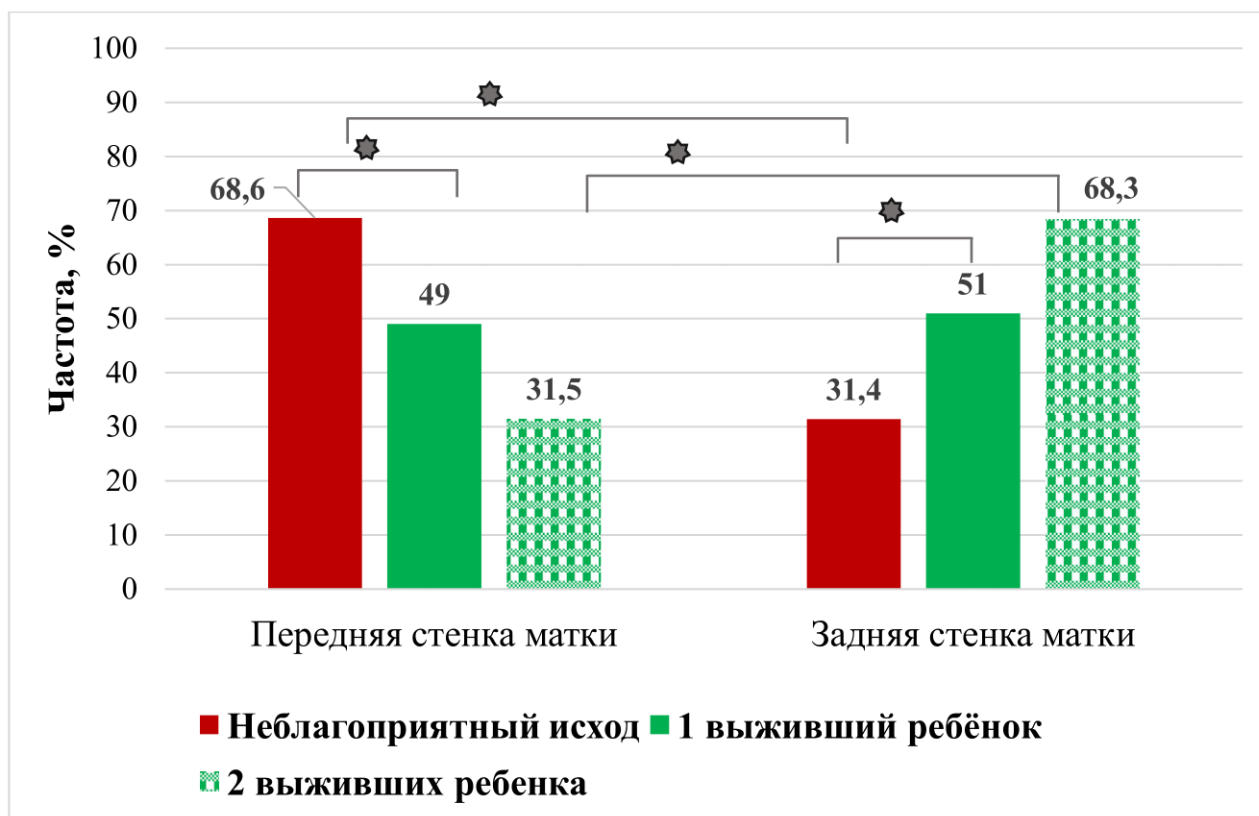


Рисунок 17– Локализация плаценты у пациенток с МХ двойней, осложненной СФФТ

При анализе зависимости исходов беременности от локализации плаценты было показано, что при благоприятном исходе беременности расположение плаценты статистически значимо не влияет на рождение одного или двух живых детей. Нами было выявлено, что при расположении плаценты на передней стенке матки значимо чаще развиваются неблагоприятные исходы беременности – 68,6% (35 пациенток) по сравнению с локализацией плаценты на задней стенке матки – 31,4% (16 пациенток) ($p < 0,05$).

Среди пациенток с передним расположением плаценты неблагоприятные исходы были зафиксированы в 42,7% случаев, рождение 2 детей – только в 25,6% случаев. При заднем расположении плаценты неблагоприятные исходы были зафиксированы в 17,6% случаев, рождение двух детей – в 51,6%, все различия между двумя группами статистически значимы ($p < 0,0001$). На Рисунке 18 изображена зависимость между типом расположения плаценты и исходами беременности.



Примечание – ★ – $p < 0,05$

Рисунок 18 – Расположение плаценты и исходы беременности после ФЛКА

Следует отметить, что локализация плаценты на передней стенке матки не является сама по себе прогностически неблагоприятным фактором. Локализация плаценты на передней стенке матки – фактор, нередко приводящий к интраоперационным техническим проблемам при проведении ФЛКА, что снижает эффективность оперативного вмешательства. Срок выполнения ФЛКА и тактика родоразрешения могут оказать значительное влияние на исходы беременности при СФФТ. На рисунке 19 представлены данные о сроках гестации, во время которых была выполнена ФЛКА в разных группах исследования. При сравнении срока гестации на котором была выполнена операция, по категориям исходов обнаружена тенденция к большему сроку гестации у пациенток с благоприятным исходом ($20,7 \pm 2,6$ и $20,2 \pm 2,1$ против $19,68 \pm 2,4$), различия были невелики, строгого уровня статистической значимости достигнуто не было – $p = 0,075$ (Рисунок 19), возможно вследствие недостаточных размеров выборки.

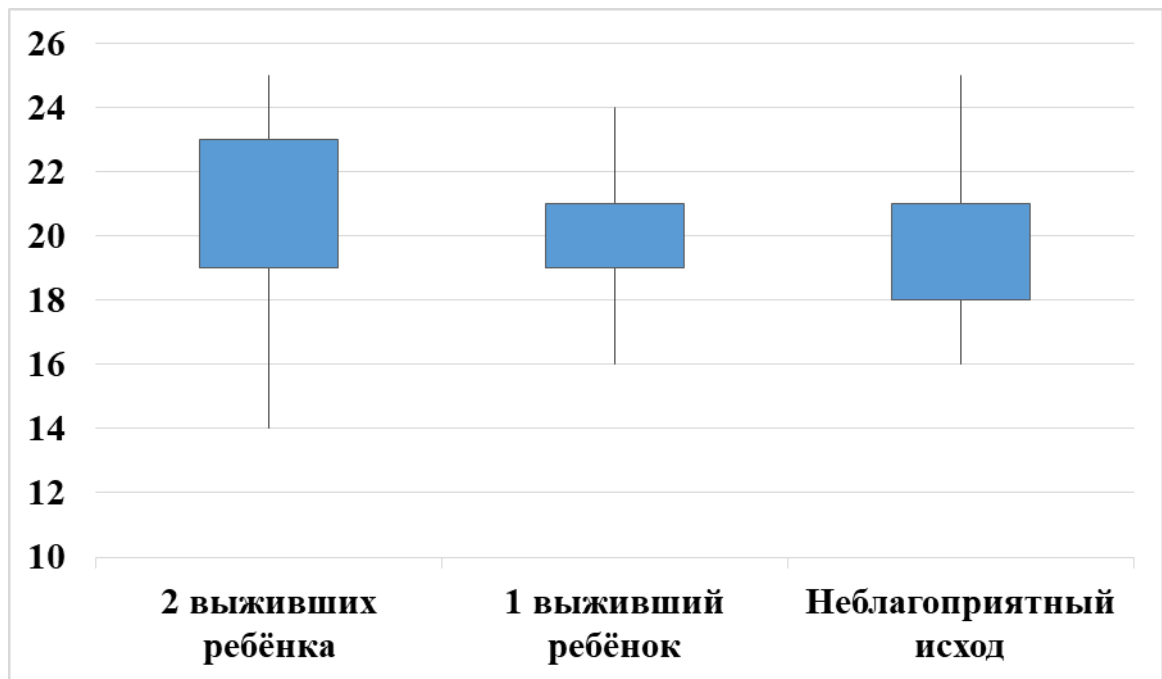


Рисунок 19 – Сроки беременности на момент выполнения ФЛКА среди пациенток с благоприятными и неблагоприятными исходами беременности

3.4 Стадии СФФТ при МХБА двойне, сроки проведения ФЛКА и исходы беременности

Из 173 обследованных пациенток с МХ двойней у 49,7% (86 пациенток) была диагностирована II стадия СФФТ по Quintero, у 45,1% (78 пациенток) – III стадия и у 5,2% (9 пациенток) – IV стадия. Пациентки с СФФТ I стадии не участвовали в исследовании, так как ФЛКА на данной стадии заболевания мы не выполняли. На рисунке 20 приведены данные о распределении пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ, по стадиям Quintero. Таким образом, наиболее часто СФФТ диагностировали на стадиях II и III (Рисунок 20).

Влияние стадии СФФТ на общие исходы беременности

При анализе влияния стадии СФФТ на исходы беременностей было установлено, что частота неблагоприятных исходов у пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ II стадии по Quintero, составила 22% (19 пациенток из 86), на III стадии – 36% (28 пациенток из 78), на IV стадии – 44% (4 пациентки из 9).

Частота благоприятных исходов при СФФТ II стадии по Quintero составила 78% (67 пациенток из 86), III стадия была обнаружена у 64% (50 пациенток из 78), IV стадия у – 56% (5 пациенток из 9).

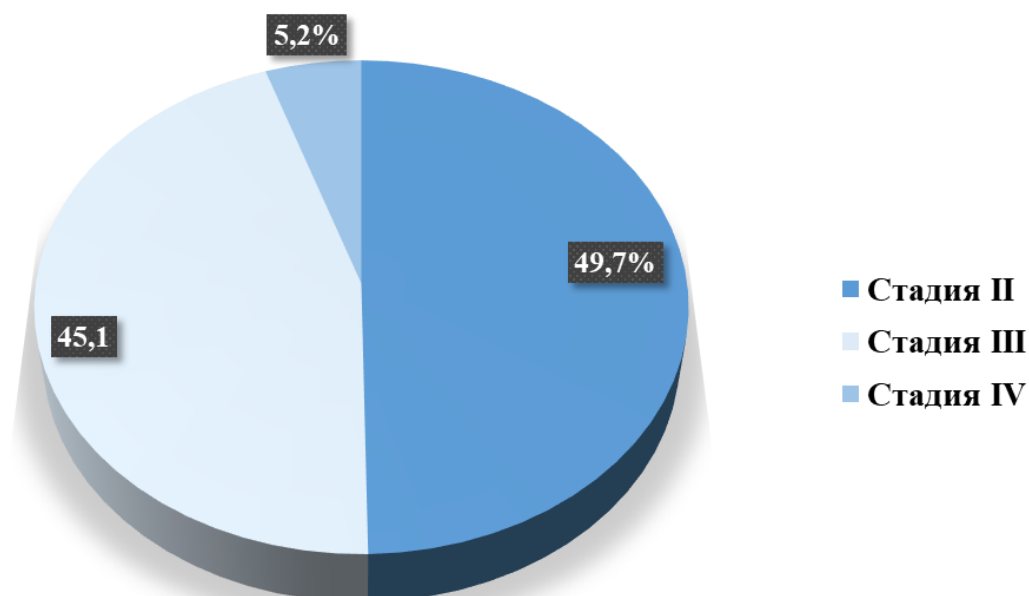


Рисунок 20 – Стадии СФФТ у пациенток с МХ двойней

Доля благоприятных исходов у пациенток с одним выжившим ребенком из двойни при проведении ФЛКА на II стадии по Quintero составила 51% (25 пациенток из 49), на III стадии – 46,9% (23 пациентки из 49), на IV стадии – 2,1% (1 пациентка из 49). Частота благоприятных исходов у пациенток с двумя живыми рожденными детьми из двойни при проведении ФЛКА на II стадии по Quintero составила 57,5% (42 пациентки из 73), на III стадии – 37% (27 пациенток из 73), на IV стадии – 5,5% (4 пациентки из 73) (Рисунок 21).

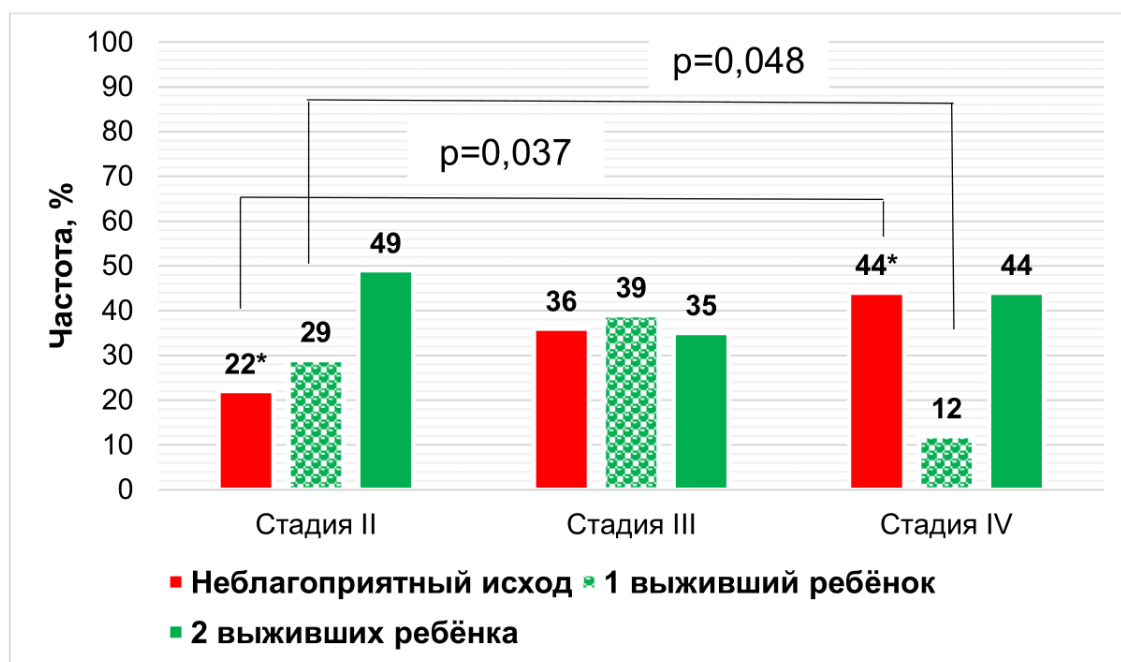


Рисунок 21 – Стадия СФФТ и исход беременности

При рассмотрении благоприятных исходов по количеству живых рожденных детей из двойни статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Стадия СФФТ оказывает значимое влияние на исход беременности при МХБА двойне.

Различия между исходами среди пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ II, III, IV стадий, статистически значимы ($p < 0,05$), то есть ранняя диагностика СФФТ обуславливает большую вероятность благоприятного исхода беременности.

Влияние стадии СФФТ на общие и специфические осложнения беременности, связь с клиническими характеристиками, распределение осложнений по срокам

Не было выявлено связи между стадией СФФТ и частотой развития ИЦН, ЗРП, оболочечным прикреплением пуповины.

Учитывая, что стадия СФФТ определяется числом и размером межплодовых сосудистых анастомозов, нами была проанализирована их взаимосвязь, несмотря на то что количество и качество анастомозов оценивалось при ФЛКА, данных относительно которой будут приведены ниже.

Нами был проведен анализ зависимости исходов лечения СФФТ от числа анастомозов: при неблагоприятных исходах среднее число анастомозов составило $5,4 \pm 2,1$, при благоприятных исходах – $6,2 \pm 2,2$ (один живой родившийся ребенок), $6,1 \pm 2,5$ (два выживших ребенка), различия между группами не были статистически значимы (Рисунок 22).

По нашим данным выраженность СФФТ находилась в прямой зависимости от числа крупных анастомозов: при II стадии СФФТ их число составило $1,9 \pm 0,9$, при III стадии – $2,3 \pm 1,6$, при IV стадии – $2,6 \pm 0,9$, то есть стадия СФФТ нарастала по мере увеличения числа крупных анастомозов (Рисунок 23).

Однако не было выявлено статистически значимой разницы между количеством крупных анастомозов на разных стадиях ($p > 0,05$).

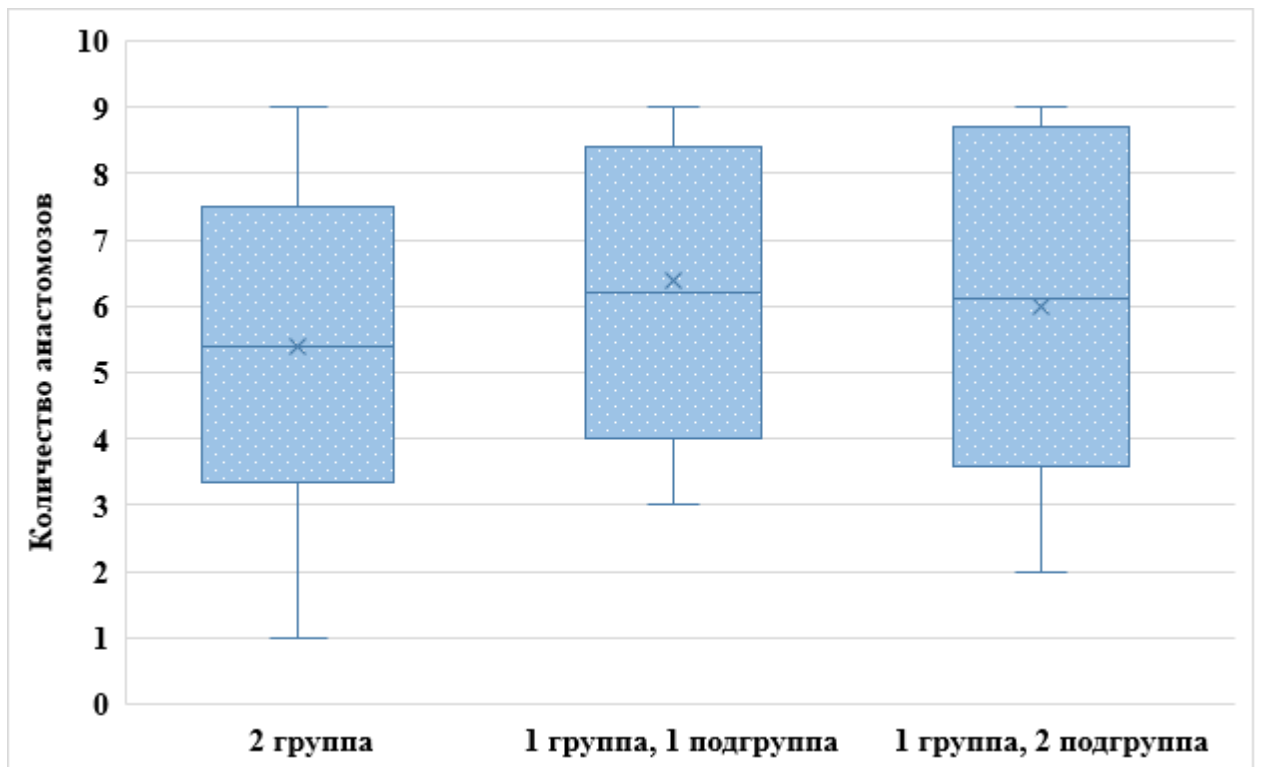


Рисунок 22 – Общее количество анастомозов: медиана, квартили, минимальные и максимальные значения

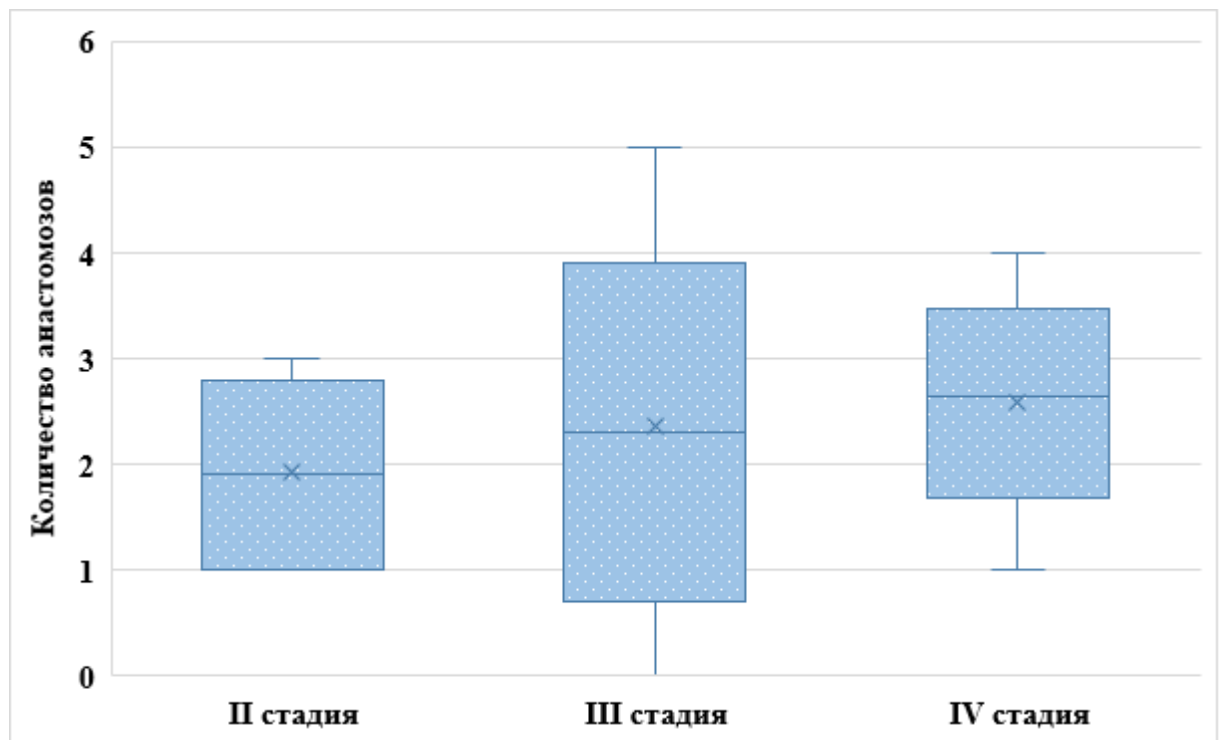


Рисунок 23 – Число крупных анастомозов и стадия СФФТ

При этом выявлено, что наличие крупных межплодовых плацентарных анастомозов не оказывало влияния на результаты лечения СФФТ (Рисунок 24): $2,0 \pm 1,1$

(неблагоприятные исходы), $2,0 \pm 0,9$ (один живой родившийся ребенок), $2,2 \pm 1,6$ (два выживших ребенка).

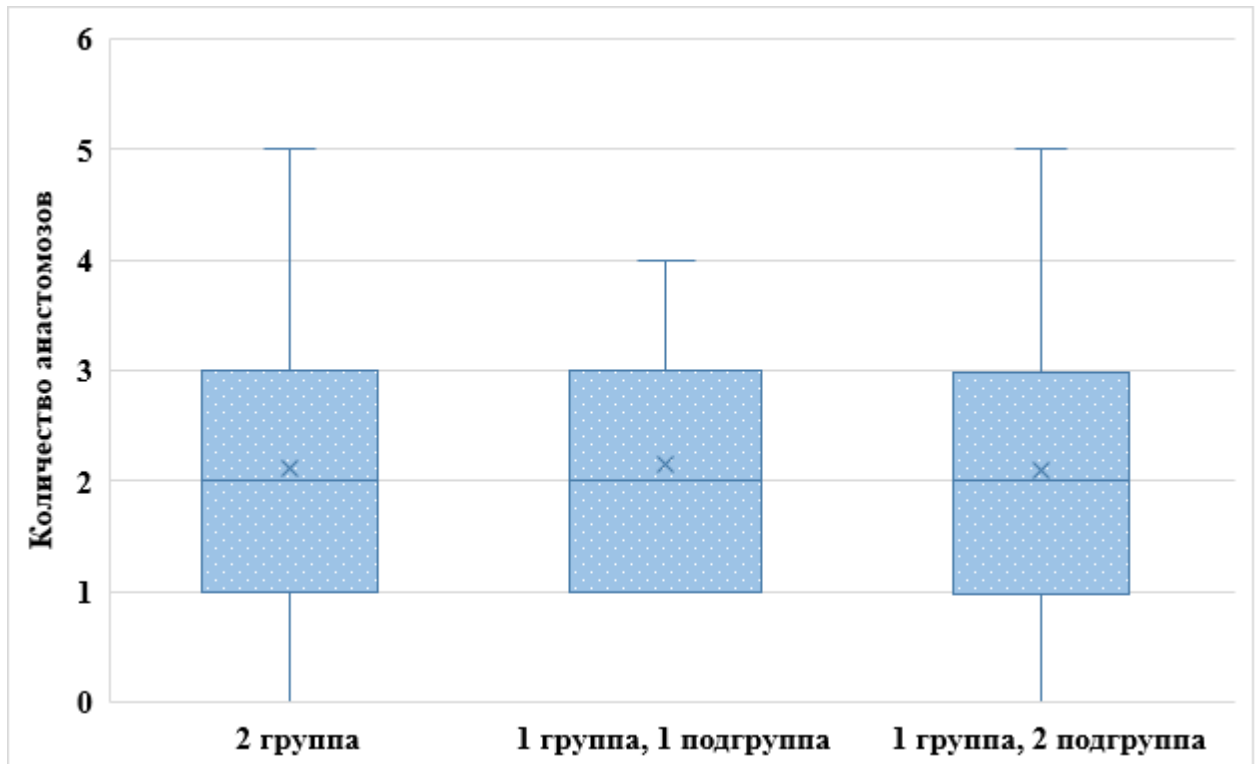


Рисунок 24 – Количество крупных анастомозов: медиана, квартили, минимальные и максимальные значения

Анастомозы плаценты играют важную роль в патогенезе таких осложнений монохориальной двойни как селективная задержка роста одного из плодов (селективная ЗРП) и синдром анемии-полицитемии (САП) [170]. Так, в крупном исследовании Zhao и соавторов [170], при окраске 235 монохорионических плацент: 126 нормальных (54%), 46 осложненных селективной ЗРП (19%), 47 осложненных СФФТ (20%) и 16 осложненных САП (7%), было показано, что среднее количество анастомозов в группах контроля (8), СЗРП (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 монохориальными плацентами в отсутствии СФФТ средний диаметр (0,5 мм). Различий в числе и диаметре АВ анастомозов у групп СФФТ и контроля выявлено не было [44].

В исследовании De Raere 2010 года 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) [113]. В плацентах с СФФТ (47%) и САП в отличие от групп селективной ЗРП 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.

3.5 Методики ФЛКА, интра- и постоперационные осложнения у пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ, и исходы беременности

Из 173 пациенток у 40 была выполнена неселективная ФЛКА, у 104 – селективная ФЛКА, у 29 – ФЛКА по методике Соломон; эффективность лечения СФФТ и, соответственно, исходы беременности анализировались нами с учетом методики ФЛКА. В результате анализа исходов беременности у пациенток с МХБА, осложненной СФФТ в зависимости от техники выполнения ФЛКА были выявлены статистически значимые различия.

При выполнении неселективной ФЛКА отмечен наиболее высокий процент неблагоприятных исходов – 45% (18 из 40 пациенток), у остальных 22 пациенток был отмечен благоприятный исход: у 6 родился один живой ребенок, у 16 два живых ребенка, таким образом, в данной подгруппе у 40 пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ, родилось 38 живых детей.

При выполнении селективной ФЛКА неблагоприятный исход отмечен у 32 из 104 пациенток (30,8%), что несколько ниже, чем при неселективной ФЛКА. Частота благоприятных исходов составила 69,2% (72 из 104 пациенток): у 36 родился один живой ребенок, у 36 два живых ребенка (Рисунок 25), таким образом, в данной подгруппе у 104 пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ, родилось 108 живых детей. Наилучшие результаты отмечались после ФЛКА по методике Соломон. Частота неблагоприятных исходов была наименьшей и составила 3,4% (1 из 29 пациенток), и у 7 родился один живой ребенок, у 21 два живых ребенка (Рисунок

25), таким образом, в данной подгруппе у 29 пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ, родилось 49 живых детей.

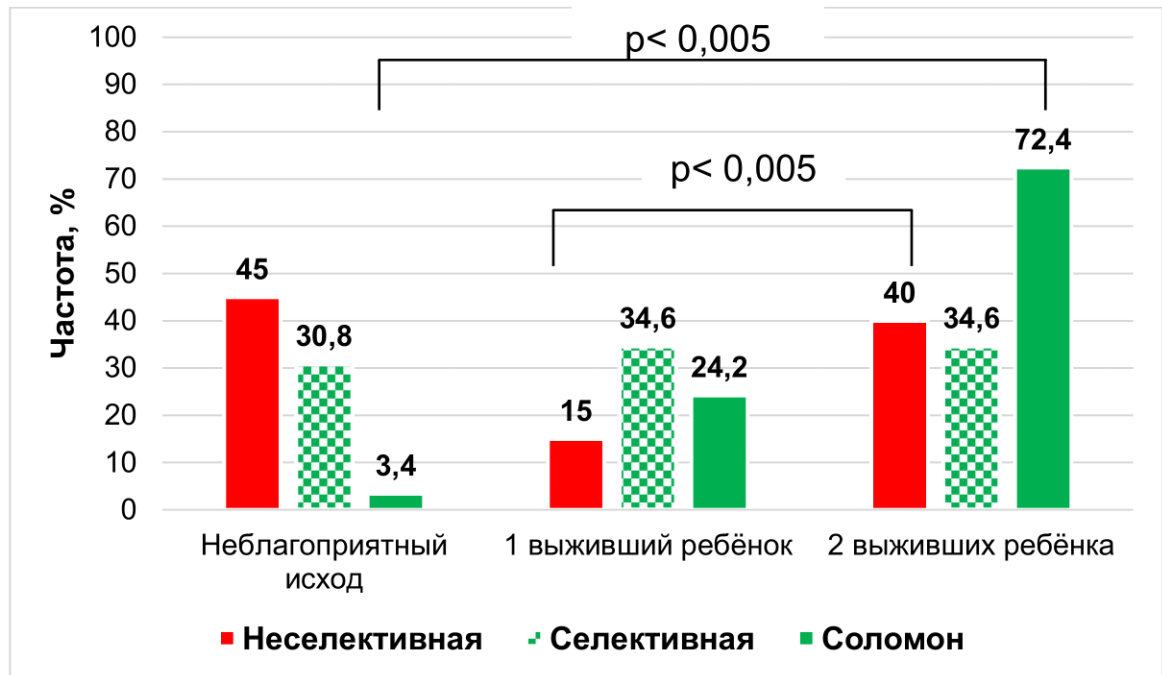


Рисунок 25 – Методика ФЛКА и исходы беременностей

Применении различных методик ФЛКА определялось локализацией анастомозов и технической возможностью их коагуляции. Частота применения различных техник операции значимо не отличалась в зависимости от стадий СФФТ и расположения плаценты ($p > 0,05$, точный критерий Фишера). Выбор техники операции не зависел от расположения плаценты, оболочечного прикрепления пуповины. Не обнаружено статистически значимой зависимости между выполнением септомии и техникой операции.

Частота благоприятных исходов в группе с двумя рожденными детьми при применении методики Соломон составила 96,6% (28 пациенток из 29), в то время как при выполнении селективной или неселективной методик частота благоприятных исходов беременности была 69,2% (72 пациентки из 104) и 57,5% (23 пациентки из 40), соответственно (точный критерий Фишера, $p < 0,05$). На Рисунке 25 отображено распределение частоты встречаемости исходов беременности в зависимости от выбранной методики.

Исходя из полученных результатов, закономерно сделать вывод о том, что наиболее предпочтительной является ФЛКА по методике Соломон. Однако выполнение методики Соломон невозможно при расположении анастомозов на большом расстоянии друг от друга.

Продолжительность операции не зависела от техники выполнения ФЛКА и составила при неселективной ФЛКА 35 минут (31,8–35,6 мин), при селективной ФЛКА – 33 минуты (31,9–35,6 мин), при методике Соломон 31 минута (27,8–35,2 мин). В группе с благоприятным исходом беременности продолжительность операции была значимо больше у пациенток, родивших двух живых детей, чем у пациенток, родивших одного живого ребенка (35 мин. против 30,7 мин. соответственно, $p < 0,05$). После стратификации по расположению плаценты подобные статистически значимые различия в продолжительности операций можно объяснить влиянием локализации плаценты на передней стенке матки.

Количество интраоперационно выведенных околоплодных вод из амниона плода-реципиента не зависело от методики проведения операции, а определялось стадией СФФТ. При II стадии количество выведенных вод составило $1469,2 \pm 784$ мл, при III стадии – $1754,7 \pm 965$ мл, при IV – $2187,5 \pm 923$ мл ($p < 0,05$) (Рисунок 26).

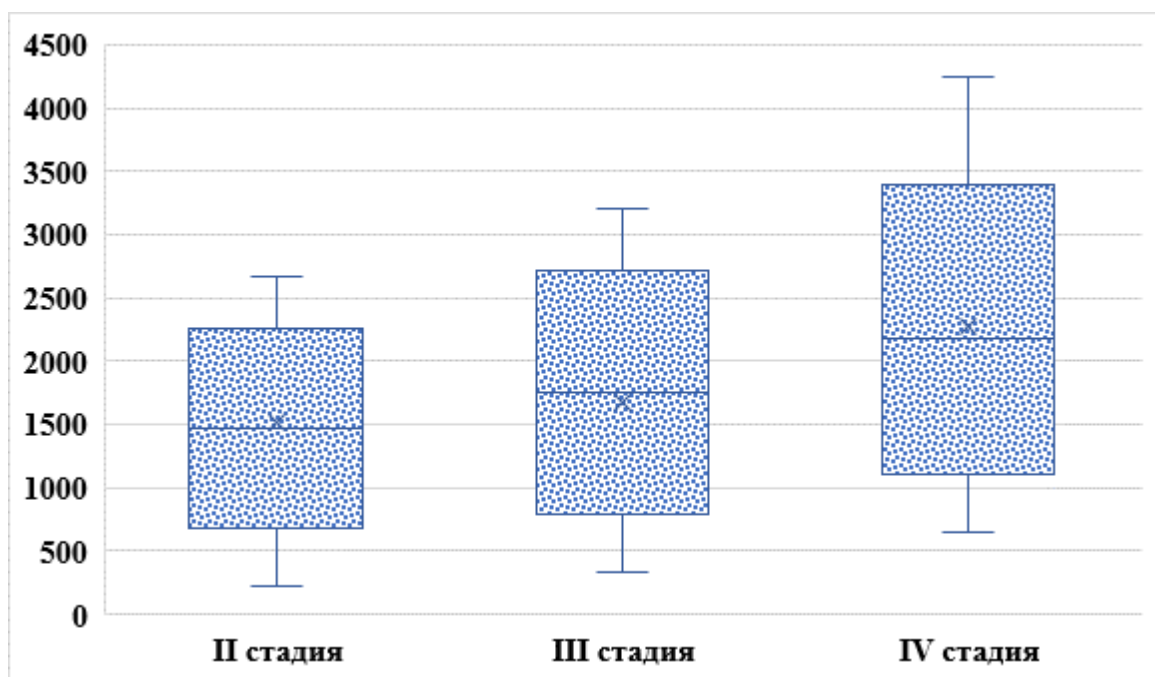


Рисунок 26 – Количество выведенных вод в зависимости от стадии СФФТ

Данные различия были статистически значимы, то есть большее количество выведенных вод было ассоциировано с более тяжелой стадией СФФТ.

Всего было зафиксировано 54 осложнения ФЛКА из 173 проведенных операций (31,2%) (Таблица 11).

Таблица 11 – Структура осложнений ФЛКА

<i>Тип осложнения</i>	<i>Количество случаев, N (%)</i>
Кровотечение	2 (1,2%)
Септотомия	20 (11,6%)
ПИОВ	14 (8,1%)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	3 (1,7%)
САП	15 (8,6%)

В структуру интраоперационных осложнений вошло 2 наблюдения с кровотечениями из места введения троакара в матку, которые не повлияли на исход операции. Септотомия (рассечение межплодовой перегородки) была отмечена в 11,6% наблюдений (20 пациенток), что не зависело от техники операции (Рисунок 27).

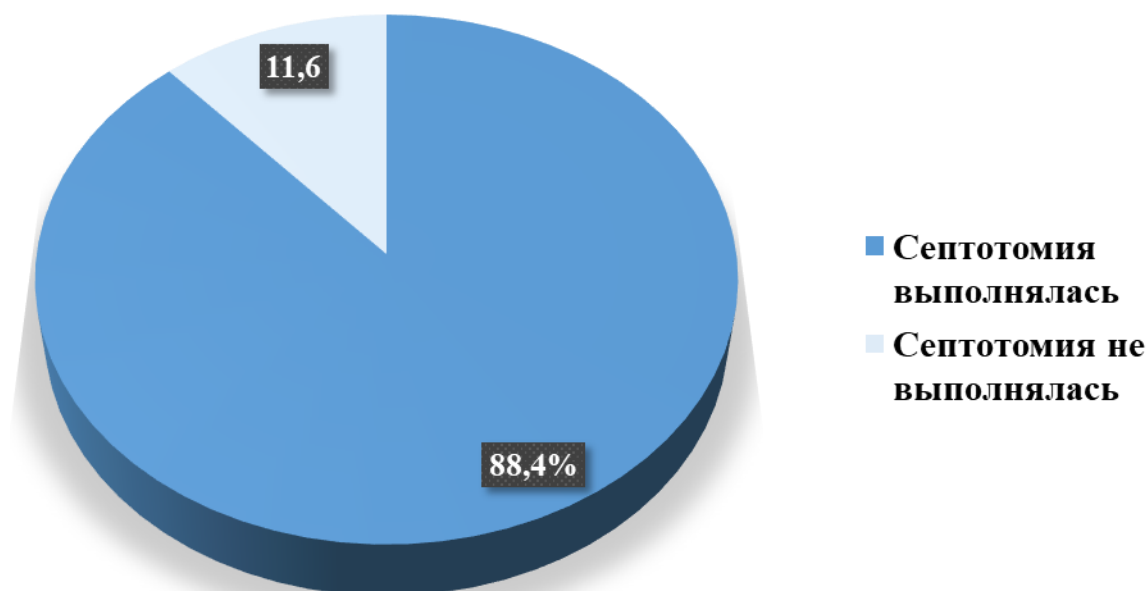


Рисунок 27 – Частота выполнения септотомии

Не обнаружено статистически значимых различий при выполнении септотомии при селективной и неселективной ФЛКА: 13,5% (14 из 104 пациенток) и 12,5%

(у 5 из 40 пациенток), соответственно. Значимо ниже частота септотомии была при методике Соломон: у 1 из 29 пациенток (3,4%). Частота септотомии при методике Соломон не была связана со стадией СФФТ.

Среди пациенток, у которых при ФЛКА произошла септотомия, частота неблагоприятных исходов составила 45%, среди пациенток без септотомии – 27,5%. По критерию хи-квадрат различия не были статистически значимыми ($p = 0,17$), что может быть обусловлено относительно небольшим числом случаев септотомии.

Ранние послеоперационные осложнения включали в себя преждевременное излитие околоплодных вод (8,1%) и отслойку плаценты (1,7%). Отслойка плаценты во всех трех наблюдениях привела к неблагоприятному исходу.

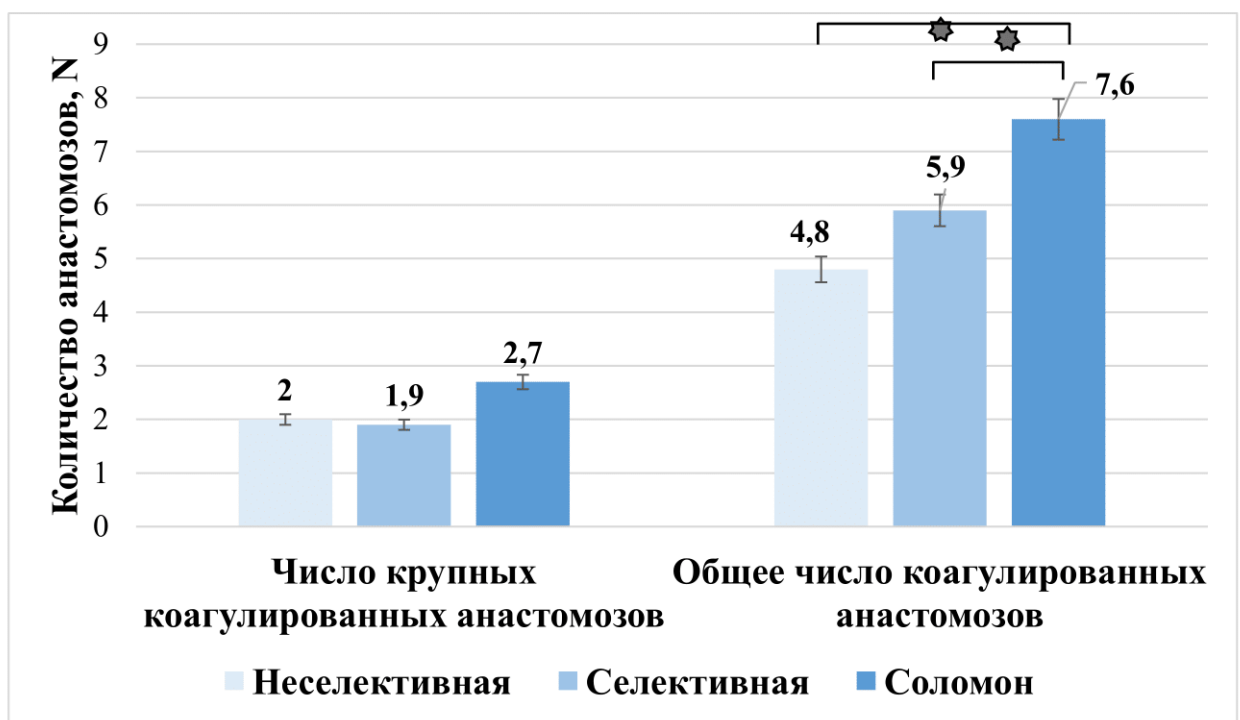
В структуре поздних послеоперационных осложнений отмечалось 15 наблюдений с синдромом анемии-полицитемии; подробно влияние САП на исходы беременности описано выше. Частота развития САП не зависела от выбранной методики ФЛКА ($p > 0,05$).

Также была проанализирована зависимость между частотой неблагоприятных исходов и методикой ФЛКА. Внутриутробная гибель плодов в течение первых двух недель после ФЛКА чаще происходила при неселективной ФЛКА (25%, 10 пациенток) и при селективной ФЛКА (17,3%, 18 пациенток). Не было зафиксировано ни одного подобного осложнения среди пациенток, которым ФЛКА выполняли по методике Соломон.

Частота осложнений в сроки 2–4 или более недель после операции значимо не отличалась при применении различных методик ($p > 0,05$). Не было выявлено значимых различий между частотой осложнений после 22-й недели. В то же время, была выявлена связь между техникой операции и внутриутробной гибелью обоих плодов до 22-й недели гестации. Наибольшую частоту осложнений наблюдали в подгруппе пациенток, которым выполняли неселективную ФЛКА (35% – 14 пациенток). Частота осложнений в подгруппе пациенток, которым выполняли селективную ФЛКА, составила 17,3% (18 пациенток). Техника Соломон не приводила к каким-либо осложнениям до 22-й недели гестации. Различия в указанных подгруппах статистически значимы ($p < 0,05$).

Частота выкидыша спустя 4 недели после ФЛКА значительно отличалась между подгруппами. Наибольшая частота выкидыша спустя 4 недели после операции зафиксирована в подгруппе пациенток, которым проведена неселективная ФЛКА (10% – 4 пациентки). В подгруппах пациенток, где была выполнена селективная ФЛКА и ФЛКА по методике Соломон частота выкидыша спустя 4 недели составила 2,9% (1 пациентка) и 0%, соответственно ($p < 0,05$).

Значимые отличия были выявлены нами в отношении общего числа анастомозов и числа крупных анастомозов, которые были интраоперационно коагулированы в процессе неселективной, селективной ФЛКА и ФЛКА по методике Соломон. Наибольшее число анастомозов было коагулировано при проведении ФЛКА по методике Соломон ($7,6 \pm 0,49$), против $5,9 \pm 0,2$ при селективной и $4,8 \pm 0,34$ при неселективной ФЛКА. В процессе ФЛКА по методике Соломон коагулировано наибольшее число и крупных анастомозов, что значительно больше, чем при неселективной и селективной ФЛКА. Различия являются статистически значимыми ($p < 0,05$) (Рисунок 28).

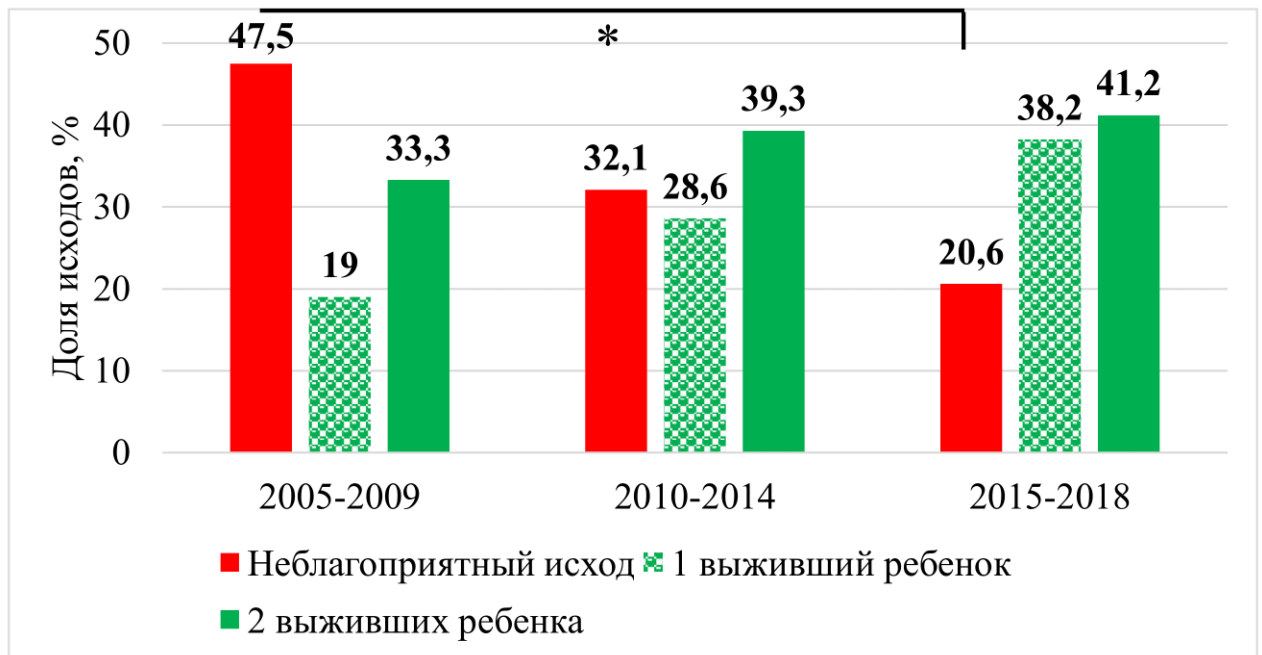


Примечание – ★ – $p < 0,05$

Рисунок 28 – Общее число анастомозов и число крупных анастомозов, коагулированных при выполнении ФЛКА

3.6 Методики и эффективность ФЛКА с 2005 года по 2018 год

Мы проанализировали эффективность ФЛКА, осложнения и некоторые другие факторы в зависимости от временного интервала, в который были выполнены операции. Всего нами было выделено три временных интервала: с 2005 года по 2009 год, с 2010 года по 2014 год, с 2015 по 2018 год. По полученным нами данным четко прослеживается уменьшение частоты неблагоприятных исходов и увеличение частоты благоприятных исходов со временем ($p = 0,04$, критерий хи-квадрат). С 2005 по 2009 годы доля неблагоприятных исходов составляла 47,6%, с 2010 по 2014 годы 32,1%, с 2015 по 2018 годы – 20,6%, пропорционально выросла доля благоприятных исходов (Рисунок 29).



Примечание – * – значимое изменение долей неблагоприятных и благоприятных исходов ($p < 0,05$)

Рисунок 29 – Динамика структуры перинатальных исходов с 2005 до 2018 года

Представляет интерес анализ динамики структуры применяемых методик ФЛКА. В 2005–2009 годах доля неселективной коагуляции составила 44,5%, в 2010–2014 годах – 24,3%, в 2015–2018 годах снизилась до 11,2% ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат). Доля селективной коагуляции увеличилась с 55,5% в 2005–2009 годах до 63,7% в 2010–2014 годах, незначительно снизившись до 57,4% в 2015–2018 годах. Операцию по методике Соломон провели 12% пациенток в 2010–2014 годах и

31,4% в 2015–2018 годах. На Рисунке 30 можно увидеть, что со временем значительно упала доля неселективных ФЛКА и увеличилась доля операций по методике Соломон (Рисунок 30).

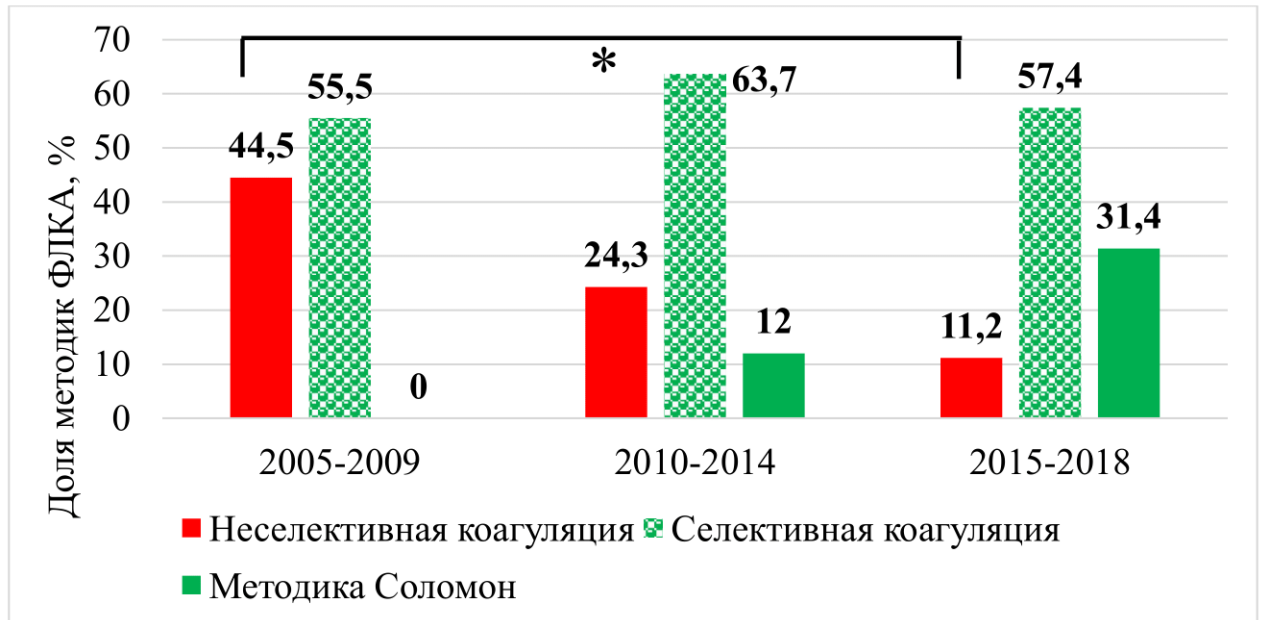


Рисунок 30 – Распределение техники выполнения ФЛКА по годам. * – значимое изменение долей ($p < 0,05$).

Встречаемость ятрогенного САП после операции была максимальной в 2010–2014 годах и снизилась в 2015–2018 годах (Рисунок 31)

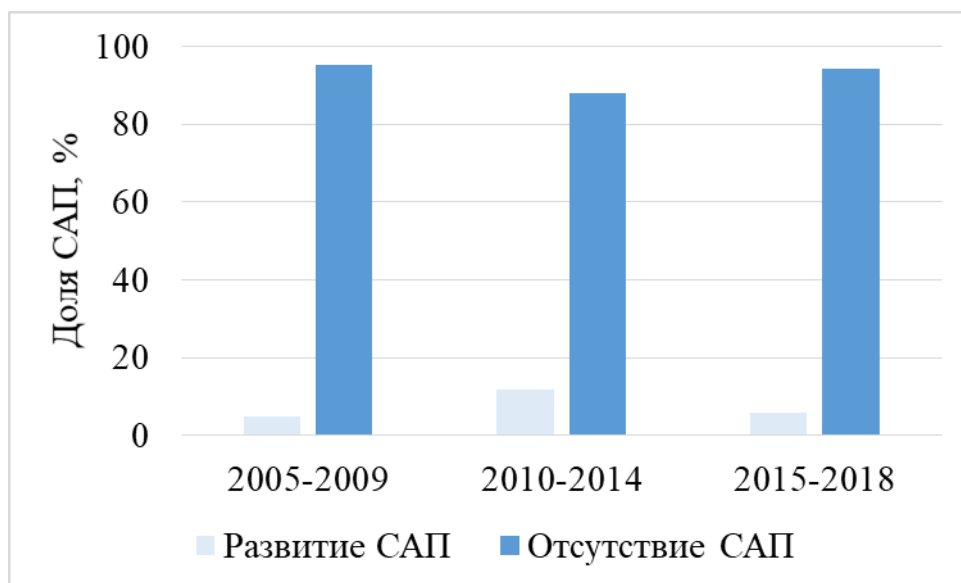


Рисунок 31 – Встречаемость послеоперационного САП в разные временные периоды

Доля септотомий значимо не менялась в разные временные периоды.

3.7 Прогнозирование исходов МХБА двойни, осложненной СФФТ, после проведения ФЛКА

Для оценки влияния исследуемых показателей на исход течения СФФТ (0 – неблагоприятный исход – гибель плода, 1 – благоприятный исход – рождение хотя бы одного живого ребенка) в работе был применен метод бинарной логистической регрессии (метод логит-анализа). С помощью логистической регрессии было выявлено 4 значимых предиктора благоприятного исхода беременности при СФФТ:

1) расположение плаценты на передней стенке матки (по сравнению с расположением плаценты на задней стенке) уменьшает шанс благоприятного исхода (ОШ = 0,30);

2) чем больше срок гестации при выполнении ФЛКА, тем больше шанс благоприятного исхода беременности (ОШ = 1,16);

3) чем выше стадия СФФТ, тем шанс благоприятного исхода меньше (ОШ = 0,41);

4) методика Соломон относительно других вариантов оперативного вмешательства повышает шансы благоприятного исхода (ОШ = 18,85).

Меры влияния значимых предикторов отражены на графике отношения шансов (Рисунок 32).

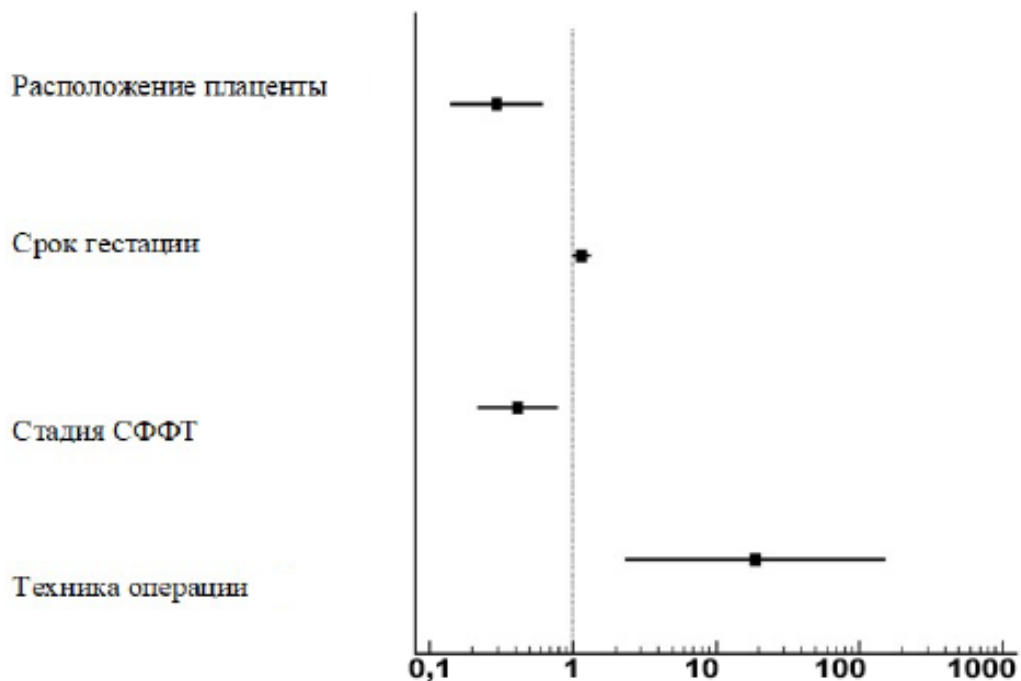


Рисунок 32 – Отношение шансов для предикторов благоприятного исхода беременности

На данном графике с целью стандартизации ДИ и самих значений отношений шансов по оси абсцисс отложена логарифмическая шкала. Вертикальная пунктирная линия условно разграничивает благоприятный и неблагоприятный исходы. По правую сторону отложены положительные исходы, по левую – отрицательные. Соответственно в зависимости от расположения ОР для каждого из предикторов на графике, можно судить о направлении и степени влияния того или иного предиктора на исход.

Таким образом, трактуя график, можно заключить, что: расположение плаценты на передней стенке матки увеличивает вероятность неблагоприятного исхода; чем больше срок гестации на момент проведения ФЛКА, тем лучше прогноз; чем выше стадия СФФТ, тем хуже прогноз и выше вероятность неблагоприятного исхода; использование техники Соломон значительно улучшает прогноз.

Таблица 12 – Отношение шансов для предикторов благоприятного исхода беременности

<i>Переменная</i>	<i>β-коэффициент</i>	<i>OR (95%-й ДИ)</i>	<i>p</i>
Расположение плаценты	-1,24035	0,2955 (0,1397–0,6252)	0,0012
Срок гестации	0,14568	1,1576 (0,9917–1,3513)	0,0601
Стадия СФФТ	-0,87293	0,4148 (0,2155–0,7985)	0,009
Техника операции	2,92498	18,8544 (2,3141–153,6180)	0,0063

Соответственно, более высокая стадия СФФТ и расположение плаценты на передней стенке матки увеличивают вероятность наступления неблагоприятного исхода. В ходе работы была произведена кросс-валидация регрессионной модели, сформулировано уравнение регрессии (1):

$$P(\text{благоприятный исход беременности}) = \frac{1}{1 + e^{-y}}, \quad (1)$$

$$y = 0,57 - 1,24 \times \text{РасположениеПлаценты} + 0,14 \times \text{СрокГестации} - 0,87 \times \text{СтадияСФФТ} + 2,925,$$

где 2,925 – тот член уравнения, который вводится только в том случае, если использовалась техника Соломон, так как техника операции – качественная величина);
 РасположениеПлacentы = 1, если «передняя стенка»; = 0, если «задняя стенка»;
 СтадияСФФТ = 1, если «3-я стадия»; = 0, если «2-я стадия».

Выборка была рандомизирована и разбита в соотношении 70%/30%, где 70% – обучающая часть, 30% – валидирующая часть, на которой проводилась проверка работы регрессионной модели.

По результатам обучения регрессионная модель предсказывает правильный исход с частотой 72,25%, что является высоким показателем.

Таблица 13 – Результаты регрессионного анализа

<i>Действительные значения исхода</i>	<i>Предсказанные значения исхода</i>		<i>Процент корректных</i>
	0 (неблагоприятный исход)	1 (благоприятный исход)	
0 (неблагоприятный исход)	17	33	34,00%
1 (благоприятный исход)	15	107	87,70%
Процент корректных			72,09%

По результатам логит-анализа срок гестации на момент проведения ФЛКА не является значимым предиктором, однако не может быть исключен из регрессионной модели ввиду влияния на исход (значение бета-коэффициента), небольшого объема выборки.

Также нельзя не принять во внимание мультиколлинеарность выявленных предикторов.

В изоляции срок гестации показывает значимое влияние на исход, что подтверждается ROC-анализом (Рисунок 33).

С помощью ROC-анализа были посчитаны вероятности предсказательной способности (отражены в AUC) количественной переменной «срок гестации» и дискретной переменной «Стадия СФФТ» (ROC-анализ для последней правомочен ввиду количества стадий более трех) (Рисунок 34).

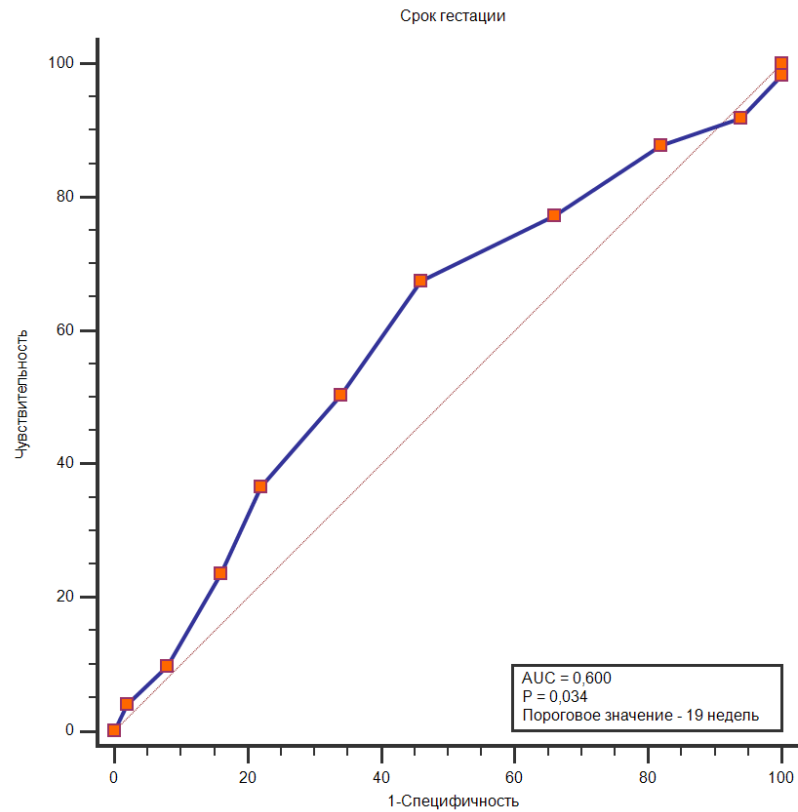


Рисунок 33 – ROC-анализ срока гестации как маркера благоприятного исхода лечения

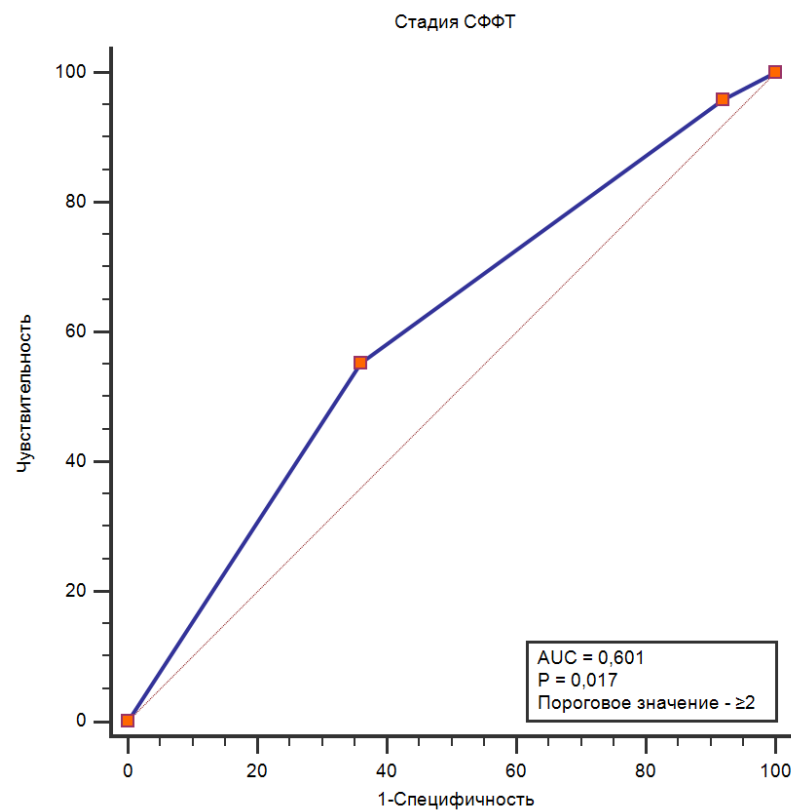


Рисунок 34 – ROC-анализ для стадии СФФТ как маркера неблагоприятного исхода лечения

Также с помощью ROC-анализа была проанализирована общая предсказательная способность модели. По результатам проверки $AUC = 0,765$, Чувствительность = 44,26%, Специфичность = 98% (Рисунок 35).

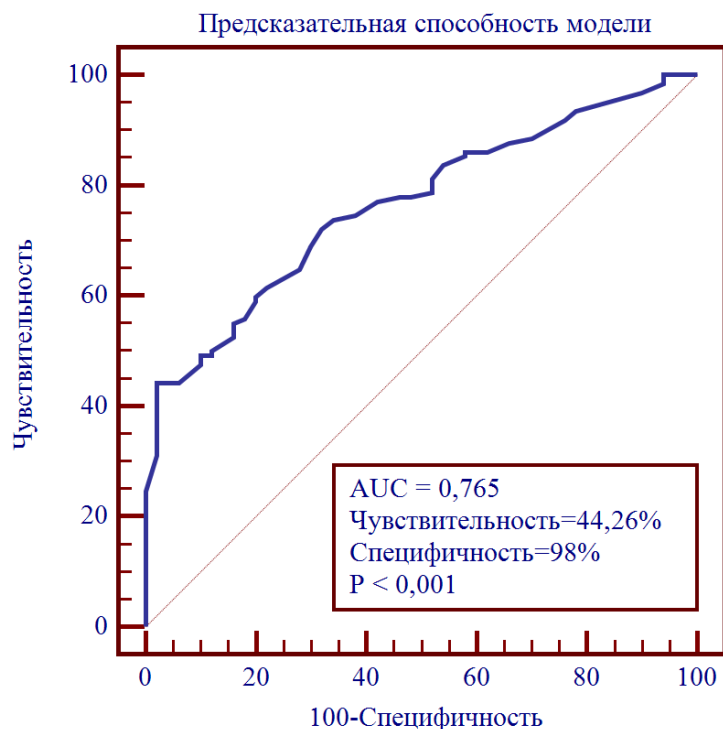


Рисунок 35 – ROC-анализ регрессионной модели

При изучении ранних осложнений после ФЛКА у пациенток с СФФТ была использована методика анализа выживаемости, построены кривые Каплана–Майера. Было проведено сравнение отдаленных исходов ФЛКА при использовании разных методик лечения СФФТ. Сравнивались методики неселективной ФЛКА, селективной ФЛКА и ФЛКА с применением техники «Соломон» (Рисунок 36). Сравнение исходов проводилось с помощью критерия $\logrank \chi^2$.

Временная шкала была разделена на три промежутка времени:

- 1) менее двух недель после ФЛКА
- 2) от двух до четырех недель после ФЛКА
- 3) более четырех недель после ФЛКА.

По итогам сравнения была показана достоверная разница между селективной и неселективной техниками ФЛКА и техникой Соломон ($\logrank \chi^2 = 6,008$, $df = 2$, $p = 0,0396$).

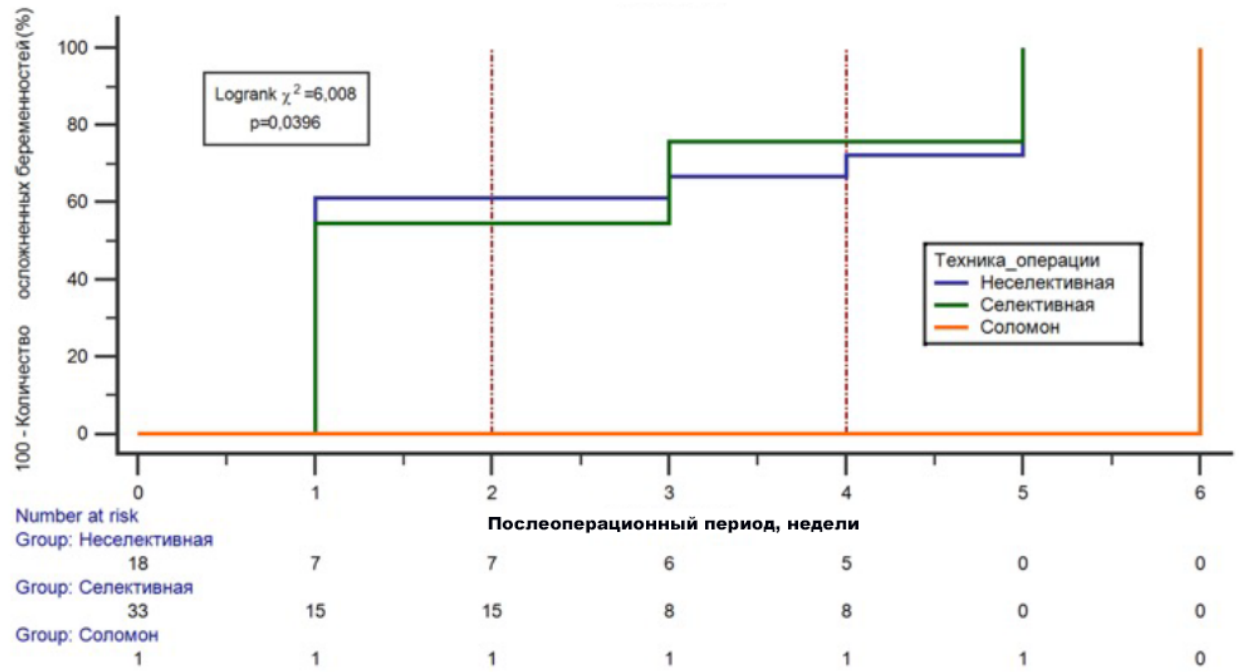


Рисунок 36 – Кривые Каплана – Майера для исходов беременности при разных техниках ФЛКА

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Синдром фето-фетальной гемотрансфузии – тяжелое осложнение монохориальной биамниотической двойни. Единственным патогенетическим способом лечения СФФТ в настоящее время является хирургическое разобщение кровотоков плода-донора и плода-реципиента, чаще всего проводимое при помощи фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов. Методика проведения ФЛКА активно развивается в течение последних лет. За двадцать лет благодаря улучшению методики ФЛКА и накоплению опыта существенно увеличилась частота благоприятных исходов. Тем не менее, в силу относительной редкости СФФТ и малого числа проводимых оперативных вмешательств, многие аспекты, связывающие эффективность процедуры с клиническим течением беременности, тяжестью состояния, методикой вмешательства, недостаточно изучены или подтверждены. Наиболее современным методом выполнения ФЛКА является коагуляция анастомозов по методике Соломон. В данной работе проведено сравнение исходов лечения ФЛКА по Соломон, селективной и неселективной коагуляции. Изучены зависимости исходов лечения от стадии СФФТ о Quintero, сроков выполнения ФЛКА и родоразрешения, клинических факторов и количества анастомозов. На основании наиболее значимых факторов исхода беременности после ФЛКА была построена прогностическая модель. Кроме того, в работе были исследованы отдаленные исходы беременности, связанные с осложненным течением беременности при СФФТ.

В проведенном исследовании была проанализирована выборка беременных МХБА двойней, осложненной синдромом фето-фетальной трансфузии, которым была выполнена фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов. В исследование включены 173 беременных МХБА двойней, осложненной СФФТ. Из работы были исключены беременные со стадией СФФТ I по Quintero, которым, согласно международным рекомендациям, ФЛКА не проводили. Отсутствие необходимости ФЛКА при I стадии СФФТ является общепризнанным, так в исследование J. M. Middeldorp и соавт. также не были включены пациентки с СФФТ стадии 1 [105]. F. Slaghekke и соавт. в своей работе выполняли ФЛКА беременным с СФФТ только при наличии выраженного многоводия у реципиента [139].

Основным критерием эффективности ФЛКА при СФФТ является рождение живых детей. В настоящем исследовании доля благоприятных исходов лечения СФФТ при МХБА двойне (рождение одного или двух живых детей) составила 70,5%, частота рождения двух живых детей составила 42,2%, одного ребенка – 28,3%. Доля благоприятных исходов, отмеченная нами, сопоставима с данными мировой литературы. Так, Н. Sago и соавт. в мета-анализе (34 исследования, 3868 пациенток с МХ двойней, осложненной СФФТ) указывают, что частота благоприятных исходов с 1993 по 2018 год выросла в среднем с 70% до 88%, а частота выживаемости двух детей – с 50% до 69% [128]. В исследовании J. Stirnemann и соавт. (1092 наблюдения) частота успешных исходов лечения СФФТ с одним и двумя выжившими детьми составила 31% и 53% соответственно [144]. Аналогичные данные представлены N. Sananes и соавт., в работе которых выживаемость одного и двух детей составила 33,1% и 50,3% соответственно [131]. Y-L. Chang и соавт. исследовали 100 случаев лечения СФФТ с помощью ФЛКА с 2005 по 2014 год, доля благоприятных исходов лечения составила 82%, выживаемость двух детей – 55% [35]. N. Persico и соавт. описали исходы 106 беременностей, осложненных СФФТ при МХБА на протяжении 4 лет в специализированном перинатальном центре в США. Благоприятные исходы были зафиксированы в 83% случаев, рождение двух детей – в 55,6% [115]. Некоторые расхождения в частоте благоприятных исходов по результатам данной работы и результатам других исследований могут быть связаны со многими факторами, в том числе – с различными критериями отбора пациенток для хирургической коррекции СФФТ.

Нами установлено, что за период с 2005 года по 2018 год, по мере накопления опыта, доля благоприятных исходов беременности после ФЛКА возросла с 52,4% до 79,4%, что соответствует общемировым тенденциям. Проведение операций, описанных в данном исследовании, совпадало со становлением основных методик ФЛКА и подходов к лечению СФФТ в целом, что объясняет худшие результаты на первых этапах исследования. Частично улучшение результатов можно объяснить внедрением методики Соломон.

При анализе влияния сроков гестации на выживаемость детей после ФЛКА нами было показано, что в среднем роды происходили на $32 \pm 4,3$ -й неделе гестации среди пациенток с одним выжившим ребенком и на $34 \pm 3,6$ -й неделе гестации среди пациенток с двумя выжившими детьми; различия между группами статистически значимы. Данный факт можно объяснить тем, что среди пациенток с одним выжившим ребенком потеря одного плода и более раннее родоразрешение обусловлены одинаковыми факторами, кроме того, антенатальная гибель одного плода из монохориальной двойни может способствовать принятию решения о более раннем родоразрешении выжившего плода. Масса детей при рождении составила 1980 ± 980 г у пациенток с одним родившимся ребенком и 2023 ± 687 г среди пациенток с двумя родившимися живыми детьми. Подробные данные о гестационном возрасте новорожденных описаны в небольшом числе доступных работ. В частности, в исследовании J. Stirneman и соавт. средний срок родоразрешения составил 32 недели гестации [144]. В работах Y-L. Chang и N. Persico срок родоразрешения в среднем составил 31 неделю. Так же, как и нами, большинством авторов отмечается большая масса при рождении плода реципиента (1600–1900 г), чем донора (1400–1650 г) [35, 115].

Частота внутриутробной гибели обоих плодов в целом составила 29,5%. Неблагоприятный исход (внутриутробная гибель обоих плодов) у пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ, отмечен у 16,2% пациенток в течение двух недель после ФЛКА, у 5,8% – в течение 2–4 недель, у 7,5% – в течение 4–7 недель. У 18,5% неблагоприятный исход выявлен в сроки до 22 недель гестации, у 11% - после 22 недель. Частота внутриутробной гибели до 22 недель гестации была статистически значимо выше, чем после 22 недель (67,7% против 32,3%, $p < 0,05$). Неблагоприятные исходы после операции, как правило, развивались в течение двух недель после ФЛКА и до 22-й недели гестации. Таким образом, показано, что, независимо от срока гестации, внутриутробная гибель плодов статистически значимо чаще происходит в течение первых двух недель после ФЛКА, что соответствует литературным данным [94].

Проведение ФЛКА в наиболее ранние сроки беременности (до 19 недель) сопряжено с высокой частотой неблагоприятных исходов (гибель детей). Полученные нами данные согласуются с результатами исследования D'Antonio F. и соавт., указывающим на высокую частоту неблагоприятных исходов при проведении ФЛКА до 22 недель – 43,9% [42].

Качественным отличием настоящего исследования от существующих аналогов явилось изучение отдаленных результатов развития детей. Катамнестические данные изучены у 92 детей от года до 10 лет. Изучено состояние деятельности центральной нервной системы, органов зрения, сердечно-сосудистой, дыхательной систем и желудочно-кишечного тракта.

Из родившимся живыми детей отклонений в развитии не было выявлено у 63 %. Общая частота постнатальных осложнений в исследованной выборке составила 37%. ДЦП к одному году жизни был выявлен у 7 детей (7,6%), эпилепсия – у 4 (4,3%), ретинопатия недоношенных развилась у 9 детей (9,8%), осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы – у 8 (8,7%), бронхолегочная дисплазия – у 3 (3,3%), осложнения со стороны почек и желудочно-кишечного тракта – у 3 (3,3) %.

По данным M. S. Spruijt и соавт., изучивших состояние детей, перенесших СФФТ, в неонатальном периоде частота развития ДЦП колебалась от 2 до 12%, когнитивных нарушений – от 3 до 18%, пороков сердца – у 4% детей [142].

Не вызывает сомнения, что наибольшее влияние на дальнейшее развитие детей оказали неврологические осложнения, которые встречались чаще всего – 12,1%. В мировой литературе развитию неврологических нарушений у детей, перенесших СФФТ, уделяется значительное внимание. По данным мета-анализа A. Rossi и соавт., частота неврологических расстройств при отсутствии оперативного лечения может достигать 41%, а после коррекции с помощью ФЛКА составляет от 8 до 18%, разброс данных во многом обусловлен методологическими различиями при определении наличия осложнений [125]. В целом доля неврологических осложнений в изученной выборке меньше, чем обычно упоминаемая в литературных данных. В исследовании D. Campos и соавт. у 30,3% детей в течение года после рождения сохранялся когнитивный дефицит [30]. Общепринятым является

мнение, что в формировании патологии ЦНС ребенка наибольшее значение имеет гестационный срок на момент родоразрешения. М. Spruijt и соавт. провели обзор и анализ исследований, посвященных риску проявления когнитивного дефицита у детей, родившихся после ФЛКА: факторами риска развития неврологических нарушений оказались меньший гестационный срок родоразрешения, позднее выполнение ФЛКА, низкая масса тела при рождении и стадия по Quintero [142]. По данным S. Wagner и соавт. 100% рожденных до 28-й недели детей имеют серьезные неврологические нарушения. В то же время, подобной картины не наблюдается, если гестационный возраст превышает 32 недели [165]. При этом среди МХ двоен наличие межплодовых сосудистых анастомозов плаценты является основным фактором развития неврологических нарушений, в том числе органических повреждений головного мозга, как показали R. Bejar и соавт. [24].

По мнению Т. Tagui и соавт., исследовавших наличие неврологических осложнений (внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции), частота встречаемости выше указанных неврологических расстройств была значительно ниже при ФЛКА, чем при применении паллиативной методики – амниодренирования. У детей из МХБА двойни, осложненных СФФТ, отдаленные результаты зависят от метода лечения СФФТ; наименьшая частота вышеуказанных неврологических расстройств отмечено после методики Соломон. По мнению авторов в развитие неврологических нарушений у детей, перенесших СФФТ, значимый вклад вносят специфические гемодинамические факторы [150]. J. VanKlink и соавт. в своей работе подчеркивают, что гемодинамический дисбаланс и перемещение крови через межплодовые сосудистые анастомозы плаценты ведут к нарушению мозговой перфузии, что, в свою очередь, может способствовать развитию ишемических инсультов. Как сообщается, межплодовые сосудистые анастомозы плаценты у монохориальных двоен являются фактором риска развития инфарктов белого вещества головного мозга [83]. Инфаркты белого вещества головного мозга 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 сосудистому сладжу, провоцирующему возникновение неврологических нарушений по типу гипоперфузии [64].

Известно, что наличие поражений ЦНС, произошедших в антенатальном периоде, оказывает негативное влияние на дальнейшее психофизическое развитие человека. В настоящем исследовании ДЦП (тяжелой степени) был диагностирован у 7 детей (7,6%), которые в последующем были вынуждены учиться в специализированных учебных заведениях. В литературных данных указывается на сходную или большую частоту тяжелых неврологических нарушений. В работе А. Agías и соавт. исследованы отдаленные результаты развития детей из МХБА- двойни с СФФТ, пролеченных ФЛКА. В выборке, исследованной А. Agías, к шестилетнему возрасту 8,9% детей имели тяжелые неврологические поражения (в том числе ДЦП), 11,6 % легкие неврологические нарушения [31, 125]. По результатам мета-анализа, проведенного А. Rossi и соавт., в 15 исследованиях, суммарно включающих 895 пациентов, средняя частота осложнений неврологических осложнений после ФЛКА составила 6,1%, частота отдаленных осложнений со стороны нервной системы – 11,1%, при этом доля ДЦП составила 39,7%. Представляет большой интерес исследование, указывающее на уменьшение выраженности неврологических нарушений с возрастом у близнецов после ФЛКА и более эффективную их реабилитацию [121].

Большую по частоте встречаемости группу осложнения составила ретинопатия недоношенных. Как известно, ретинопатия недоношенных может быть описана как двухфазный процесс, протекающий в недоразвившейся сетчатке глаза [66]. Первая фаза характеризуется гипоксия-индуцированной задержкой роста сосудов. Сосуды сетчатки реагируют на снижение парциального давления кислорода вазоконстрикцией и облитерацией сосудов. Ткань сетчатки сталкивается с метаболическими и гипоксическими нарушениями из-за хронической гипоксии. Во второй фазе эта гипоксия ведет к нефизиологическому выделению ангиогенных факторов, например, VEGF, что влечет за собой патологическую неоваскуляризацию и неконтролируемый рост сосудов в стекловидное тело. Патофизиологические особенности развития ретинопатии при СФФТ связаны с гемодинамическим дисбалансом из-за межплодовых сосудистых анастомозов плаценты [66].

В данной работе у 9 детей развилась ретинопатия недоношенных, 6 пациентам потребовалось хирургическое лечение. Развитие ретинопатии обусловлено внутриутробной гипоксией и задержкой ангиогенеза, что непосредственно связано с гемодинамическими нарушениями при СФФТ. Значительную роль в развитии ретинопатии недоношенных играет незрелость VEGF, в том числе наличие мутантных полиморфных вариантов гена [56]. Бронхолегочная дисплазия, нередкая у детей после СФФТ, также провоцирует развитие ретинопатии недоношенных [34]. Через год после рождения нарушения зрения сохранились у 3 (3,2%) детей, полученные результаты в среднем лучше описанных в литературных источниках. В исследовании A. Gschliesser и соавт. ретинопатия недоношенных была обнаружена у 82,4% пациентов после СФФТ, лечение понадобилось 35,3%, что было существенно выше, чем у детей, родившихся в двойнях и тройнях без нарушений гемодинамики [66].

Третью по частоте группу осложнений СФФТ в данном исследовании составили нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. В проведенном исследовании общая частота развития сердечно-сосудистых осложнений составила 8,7%, патологии проявлялись в легкой или среднетяжелой формах, что соответствует литературным данным. Так, в исследовании U. Herberg и соавт. частота развития врожденных патологий сердца у детей с СФФТ составила 11,2% [74]. Их образование в первую очередь связано с гемодинамическими нарушениями при синдроме фето-фетальной гемотрансфузии. Ток крови от донора к реципиенту приводит к снижению ОЦК, что ведет в свою очередь к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Избыточное количество крови, получаемой реципиентом, приводит к повышению давления в левом желудочке и левом предсердии, а также к повышению давления в легочных венах и легочных артериях. В итоге, уже на стадии эмбриогенеза развивается дилатация правого желудочка. Сердечно-сосудистая система реципиента в итоге подвергается декомпенсации, что выражается в появлении водянки плода, функциональной атрезии легочных артерий, а далее приводит к формированию порока сердца – атрезии легочной артерии [106].

По мнению N. Manning и других авторов при СФФТ часто развиваются кардиомиопатия, стеноз ствола легочной артерии, дефекты МЖП, неонатальная гипертензия и ряд других патологий сердечно-сосудистой системы [61, 100]. Чаще всего осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы затрагивают близнеца-реципиента, поскольку объемная перегрузка провоцирует развитие патологий сердца и сосудов. Литературные данные указывают, что частота серьезных нарушений при отсутствии лечения достигает по разным оценкам от 4 до 15%. По данным T. Van Mieghem и соавт., риск развития стеноза легочной артерии у реципиентов после ФЛКА составляет от 5 до 8%, что в три раза превышает показатели контрольной группы [72, 107]. У близнеца-реципиента может сохраняться диастолическая дисфункция при оценке функционального состояния сердца [36]. Поскольку многие нарушения с возрастом детей часто регрессируют, оценки сильно отличаются к 3 годам. К возрасту 10 лет большая часть детей, перенесших СФФТ, спонтанно или в результате успешного лечения имеет нормальные показатели функции сердца [70]. Большая часть патологий сердечно-сосудистой системы с возрастом регрессирует спонтанно или в результате лечения [57, 74].

Частота встречаемости других постнатальных осложнений – бронхолегочной дисплазии, патологий выделительной системы и желудочно-кишечного тракта была существенно ниже, чем указывается в литературных источниках. По данным K. Necher и соавт. ишемический энтероколит, осложнение со стороны ЖКТ, описан в виде отдельных клинических исследований. Различные почечные повреждения, как правило, имеют транзиторный характер [72].

Сравнение отдаленных исходов у детей из МХБА двойни с СФФТ после ФЛКА в группах с одним и двумя выжившими детьми не показало статистически значимых различий по структуре осложнений.

Таким образом, отдаленные результаты развития детей из МХБА двойни с СФФТ после ФЛКА можно считать относительно удовлетворительными. Частота развития постнатальных осложнений со стороны ЦНС, органов зрения, ССС и др. была сопоставима с данными литературы или даже ниже таковых. Это свидетель-

ствуется о правильно выбранной тактике ведения пациенток с МХ двойней, осложненной СФФТ: ранняя диагностика СФФТ и его стадии, своевременное проведение хирургического лечения, выбор оптимальной методики ФЛКА. Большая часть патологии со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, а также ретинопатия недоношенных проявлялась в среднетяжелой форме, причем с течением времени выраженность проявлений патологии снижалась.

При анализе клинических факторов, повлиявших на исходы беременности МХБА двоен с СФФТ после ФЛКА, нами учитывалась частота неспецифических осложнений данной беременности: ИЦН, анемия, преэклампсия. Статистически значимой зависимости между исходами беременности и частотой встречаемости данных осложнений выявлено не было.

Так, частота встречаемости ИЦН при благоприятном исходе беременности составила 8,1% (4 пациентки), при неблагоприятном – 6,8% (5 пациенток) ($p > 0,05$). Анемия беременных была выявлена у 4 (8,1%) и у 6 (8,2%) женщин с благоприятными и неблагоприятными исходами беременности, соответственно. Часто развития преэклампсии значимо не различалась у пациенток двух групп, составив 4% и 2,7% в группах с благоприятными и неблагоприятными исходами соответственно.

В дальнейшем нами была проанализирована частота специфических осложнений. Следует отметить, что синдром задержки роста одного из плодов (селективная ЗРП) является специфическим осложнением монохориальной беременности. Различия в росте и развитии плода-донора и плода-реципиента являются характерными для данной патологии. В настоящем исследовании (без учета исхода беременности) селективную ЗРП диагностировали у 41 пациентки (23,7%), что вдвое выше, чем при одноплодной беременности. Это подтверждает специфический характер данного осложнения при многоплодной беременности, особенно при МХ беременности [14].

В группе с благоприятными исходами – два выживших ребенка – частота развития селективной ЗРП оказалась значимо выше, чем в группе с одним выжившим ребенком и при неблагоприятном исходе (32,9% против 20,4%, 13,7% соответственно, $p < 0,05$). Более низкая частота ЗРП при одном выжившем плоде связана с

тем, что внутриутробная гибель чаще наступала у плода-донора с селективным ЗРП. Низкая частота ЗРП при неблагоприятном исходе беременности, вероятно, обусловлена тем, что внутриутробная гибель плодов в основном происходила в ранние сроки беременности, когда селективная ЗРП еще клинически не манифестировала. Полученные данные о частоте развития осложнений беременности соответствуют информации, приводимой в литературных источниках. В работе W. Diehl и соавт. дефицит массы донора составил в среднем от 250 до 310 граммов. Сравнение групп с разными исходами в литературе ранее не проводилось [49, 128].

Многие авторы в качестве одной из причин селективной ЗРП рассматривают оболочечное прикрепление пуповины [10, 60, 137]. Выявление причин селективной ЗРП не входило в спектр задач нашего исследования, однако был проведен логит-анализ предикторов селективного ЗРП, по результатам которого оболочечное прикрепление оказывает значимое влияние на возникновение данного синдрома (бета-коэффициент = 1,73; $p = 0,196 \times 10^{-4}$).

САП (синдром анемии-полицитемии) диагностировали у 15 пациенток (9,2%). При благоприятном исходе частота данного синдрома, выявленного при двух живых детях у 8,5% беременных, а при одном у 12,5% пациенток. Различия статистически недостоверны. Согласно некоторым источникам, САП может развиваться самопроизвольно в 5% наблюдений или же как следствие выполненной ФЛКА [138]. Нами было проведено лечение трех пациенток, у которых спонтанный САП сочетался с СФФТ. Селективная ФЛКА у данных 3 пациенток оказалась эффективной как в отношении СФФТ, так и в отношении САП.

При анализе сроков выполнения ФЛКА нами установлено, что средний срок проведения хирургической коррекции СФФТ составил 20 недель $\pm$ 4 дня. Срок гестации при выполнении ФЛКА в среднем составил $20,7 \pm 2,6$ и $20,2 \pm 2,1$ недель для групп с одним и двумя родившимися детьми, соответственно, значимых различий сроков проведения ФЛКА у пациенток с одним и двумя выжившими детьми (благоприятный исход) выявлено не было. В то же время, относительно значимые различия, близкие к достоверным ($p = 0,075$) были выявлены в отношении сроков проведения ФЛКА при благоприятных и неблагоприятных исходах: $20,45 \pm 2,6$ и

19,6±2,4. Возможно, что при увеличении размеров выборки различия стали бы статистически значимыми.

Оптимальному сроку выполнения ФЛКА посвящено большое число исследований, но результаты являются неоднозначными. В частности, японские ученые считают, что оптимальным сроком беременности, при котором следует проводить ФЛКА, является срок от 15 до 26 недель [128]. По мнению Dan V. Valsky и соавторов, выполнение ФЛКА возможно и в более поздние сроки: в 26–28 недель [157].

Так же, как и другими исследователями, нами было проанализировано влияние локализации плаценты на исходы беременности после ФЛКА. Из 173 пациенток с МХБА двойней у 91 (52,6%) пациентки плацента располагалась на передней стенке матки, у 82 (47,4%) – на задней стенке матки. Установлено, что при благоприятном исходе беременности (двое живых детей) плацента значимо чаще располагалась на задней стенке – у 68,5% против 31,5% при неблагоприятных исходах ($p < 0,001$). При этом в группах с одним выжившим ребенком соотношение расположения плаценты значимо не отличалось, а в группе с двумя выжившими детьми статистически значимо чаще встречалось заднее расположение плаценты (68,5% против 31,5%, $p < 0,001$). Таким образом, в исследовании было показано, что важным прогностическим благоприятным фактором является расположение плаценты по задней стенке. Переднее расположение плаценты ухудшает доступ к сосудистым анастомозам и требует применения специальных тактик коагуляции [45, 104]. Встречаемость переднего расположения плаценты по данным литературы составляет около 20%, а исходы лечения могут быть хуже на 10 – 16% [75].

Подобно многим зарубежным исследователям, проводившим анализ эффективности лечения СФФТ, нами проанализирована зависимость исходов беременности от стадии данного специфического осложнения монохориальной двойни. В исследованной выборке из 173 пациенток у 49,7% пациенток была диагностирована II стадия СФФТ по Quintero, у 45,1% – III стадия и у 5,2% – IV стадия. II стадия СФФТ по Quintero сопровождалась неблагоприятными исходами (внутриутробная гибель обоих плодов) у 22 % пациенток, III стадия была обнаружена у 36 % пациенток с неблагоприятными исходами, IV стадия у 44%.

Стадия заболевания не повлияла на вероятность развития истмико-цервикальной недостаточности, задержки роста плода, частоту выполнения септостомии и частоту развития САП.

Нами не было обнаружено статистически значимой зависимости между стадией СФФТ и общим числом межплодовых плацентарных анастомозов, а также числом крупных анастомозов.

Количество выведенных в процессе ФЛКА околоплодных вод из амниотической полости плода реципиента статистически значимо увеличивалось по мере нарастания тяжести СФФТ: при 2 стадии – 1469 ± 784 мл, при III стадии – 1754 ± 965 мл, при IV стадии – 2187 ± 923 мл.

Неблагоприятные исходы беременности чаще выявлялись при III и IV стадиях СФФТ (54,9% и 7,8% соответственно), в то время как благоприятные исходы с одним и двумя выжившими детьми чаще отмечены при II стадии по Quintero (51% и 57,5% соответственно).

Следует отметить, при IV стадии СФФТ внутриутробная гибель плодов происходила раньше (15–22 недели), чем при II–III стадиях. При IV стадии СФФТ неблагоприятный исход значимо чаще наступал через 2–4 недели после проведения ФЛКА. При III стадии СФФТ внутриутробная гибель плодов чаще происходила в наиболее ранние сроки после ФЛКА – до 2 недель. Нами не выявлено зависимости поздней внутриутробной гибели плодов (4 недели и более после ФЛКА) от стадии СФФТ.

Литературные данные подтверждают важную роль стадии СФФТ в исходе беременности МХБА двойней. Стадия СФФТ оказывает значимое влияние на исходы беременности и развитие тяжелых перинатальных осложнений. Это согласуется с литературными данными и подтверждает важность стадии заболевания при планировании лечения. Y-L. Chang и соавт. исследовали прогностическую ценность стадирования по Quintero и влияние стадии на исходы беременности при СФФТ. III и IV стадии СФФТ оказались независимыми факторами риска, увеличивающими вероятность неблагоприятных исходов беременности в 4,8 раз и потери одного плода в 11,3 раза [35].

Согласно результатам современных исследований, касающихся лечения СФФТ при МХ двойне, выбор методики лечения, успешность применения хирургического метода, результаты лечения и исход беременности в целом во многом определяется характером межплодовых плацентарных сосудистых анастомозов. При проведении фетоскопии и визуализации плодовой поверхности плаценты, нами оценивалось общее число анастомозов, число крупных анастомозов (больше диаметра фетоскопа), а также направленность (артерио-артериальные, артерио-венозные, вено-венозные).

Нами не выявлено значимых различий в общем количестве анастомозов при различных стадиях СФФТ по Quintero ($p = 0,79$). При анализе зависимости исходов лечения СФФТ от числа анастомозов нами не выявлено значимых различий: при неблагоприятных исходах среднее число анастомозов составило $5,4 \pm 2,1$, при благоприятных исходах – $6,2 \pm 2,2$ (один выживший ребенок), $6,1 \pm 2,5$ (два выживших ребенка).

Наличие крупных межплодовых плацентарных анастомозов также по нашим данным, не оказывало влияния на результаты лечения СФФТ: $2,0 \pm 1,1$ (неблагоприятные исходы), $2,0 \pm 0,9$ (один живой), $2,2 \pm 1,6$ (два живых ребенка). В связи с этим, возможно предположить, что степень тяжести гемодинамических нарушений у плода-донора и у плода-реципиента при СФФТ не определяется количественными характеристиками плацентарных анастомозов. В доступной литературе нами не обнаружено источников, в которых предоставлялась бы подобная информация. Существующие исследования сосредоточены на роли отдельных типов анастомозов в развитии СФФТ. Расположение артерио-артериальных, артерио-венозных и вено-венозных анастомозов хорошо описано, показано, что артерио-артериальные анастомозы, в отличие от прочих, могут обладать протективным действием, но не изучены связи между исходами и количественными характеристиками анастомозов [89, 170, 171].

Ретроспективно нами проведен сравнительный анализ влияния техники выполнения ФЛКА на исходы беременности. Нами рассматривались следующие методики ФЛКА: неселективная ФЛКА (40 пациенток), селективная (104 пациентки) и ФЛКА по методике Соломон (29 пациенток).

Продолжительность операции ФЛКА в среднем в исследовании (без учета методики операции) составила $33,76 \pm 3,3$ минуты. Продолжительность операции при неблагоприятных исходах в среднем составила $34,9 \pm 2,7$ минуты. Длительность ФЛКА у пациенток с благоприятным исходом составила 30,7 при одном выжившем ребенке и 35 минут при двух выживших детях ($p < 0,05$).

Выявленные значимые различия, как показала стратификация групп по расположению плаценты, объясняются влиянием расположения плаценты по передней стенке матки, что удлиняет время операции. При анализе развития неблагоприятных исходов после различных модификаций ФЛКА нами установлено, что после неселективной ФЛКА значимо чаще внутриутробную гибель плодов диагностировали в течение первых 2 недель после операции: 25% против 17,3% при селективной коагуляции ($p < 0,05$). После выполнения ФЛКА по методике Соломон ни в одном из наблюдений не было зарегистрировано неблагоприятного исхода в течение двух недель. Также значимо выше была частота внутриутробной гибели плодов после неселективной ФЛКА в период 4 недели и более после операции по сравнению с двумя другими методиками. При этом, после неселективной ФЛКА беременность чаще прерывали до 22 недель. Неблагоприятный исход беременности через 2-4 недели после ФЛКА регистрировали с примерно одинаковой частотой независимо от методики выполнения коагуляции.

Вероятность благоприятного исхода (1 и 2 выживших ребенка) значимо различалась при выполнении трех выше указанных методик ФЛКА. Наибольшая частота благоприятных исходов беременности была выявлена при проведении ФЛКА по методике Соломон – 96,6% (28 из 29 пациенток); при выполнении селективной ФЛКА благоприятный исход отмечен у 69,2% (72 пациентки из 104); при неселективной ФЛКА – 57,5% (23 пациентки из 40). По данным литературы селективная коагуляция является более предпочтительным методом бихорионизации плаценты при СФФТ, чем неселективная. При неселективной ФЛКА коагулируются сосуды, которые не являются шунтирующими анастомозами системы циркуляции плодов и не играют патогенетической роли в развитии и прогрессировании синдрома. Результаты последовательной селективной коагуляции по Quintero по литературным

данным характеризуются более высокой выживаемостью обоих детей (74%) по сравнению с селективной коагуляцией (57%). Также указывается, что частота выживаемости хотя бы одного ребенка в исследовании составила 90,5% и 87,5%, соответственно [50].

Внедрение ФЛКА по методике Соломон по данным публикаций последних лет является одной из основных причин улучшения исходов беременности при СФФТ. По данным рандомизированного контролируемого клинического исследования риск развития рецидива СФФТ (1% против 7%) и развития САП (3% против 16) при использовании техники Соломон ниже, чем при селективной коагуляции без последующей коагуляции сосудистого экватора [82]. Количество обнаруживаемых на поверхности родившейся плаценты после введения красителя и визуализации резидуальных анастомозов значительно снижается (до 15% и менее) после использования техники Соломон [84].

При этом, следует отметить, что при проведении операции по технике Соломон было выявлено статистически значимо большее общее число анастомозов ($7,6 \pm 0,49$), а также число крупных анастомозов ($2,7 \pm 0,37$), чем при других методиках ФЛКА. При ФЛКА по методике Соломон из амниотической полости плода-реципиента было выведено наибольшее количество околоплодных вод ($2084,5 \pm 162,44$ мл) против $1328 \pm 103,23$ мл при неселективной ФЛКА и $1622 \pm 134,2$ мл при селективной ФЛКА.

Таким образом, можно заключить, что техника выполнения ФЛКА по Соломон существенно превосходит неселективную и селективную методику по основному исходу лечения и ее результаты не связаны с влиянием других факторов.

Согласно данным литературы, селективная ФЛКА по методике Соломон является более предпочтительной в сравнении со стандартной селективной техникой, а неселективная ФЛКА является наименее эффективной. При неселективной ФЛКА коагулируются сосуды, которые не являются шунтирующими анастомозами системы циркуляции плодов и не играют патогенетической роли в развитии и прогрессировании синдрома [84, 85, 118, 128].

В данном исследовании у 11,6% пациенток произошла септотомия. Средняя длина шейки матки на момент выполнения ФЛКА составила 36,88 мм. Среднее количество выведенных вод составило 1632 мл, среднее значение максимального водного кармана – 109,7 мл, при этом средняя разница между максимальным и минимальным значениями водного кармана была 25 мл. У 36 пациенток (20,8%) было выявлено оболочечное прикрепление пуповины. Ни один из параметров не оказал значимого влияния на исходы беременности, и в литературе отсутствуют данные об их значении.

Результаты данного исследования подтверждают литературные данные о преимуществах селективной ФЛКА по методике Соломон. При использовании методики Соломон вероятность благоприятного исхода беременности выше по сравнению с другими видами ФЛКА, при этом также вероятность развития осложнений меньше после коагуляции в данной модификации. Исходя из этого, методика Соломон должна быть использована во всех ситуациях, когда возможно ее выполнение.

На результаты любого оперативного вмешательства, в том числе ФЛКА при СФФТ, оказывает влияние большое число клинических факторов. В связи с этим, мы сочли актуальным предпринять попытку прогнозирования исходов ФЛКА у обследованных пациенток с учетом интра- и послеоперационных факторов.

Методом бинарной логистической регрессии нами было выявлено 4 фактора, оказывающие влияния на результаты ФЛКА. С благоприятными исходами беременности были ассоциированы следующие предикторы: выполнение ФЛКА по методике Соломон, срок гестации на момент выполнения операции. Предикторами неблагоприятных результатов лечения СФФТ явились: расположение плаценты на передней стенке матки, а также III-IV стадия СФФТ. Согласно результатам логит-анализа наиболее значимым прогностическим фактором является расположение плаценты на передней стенке матки. Чувствительность предложенного нами регрессионного уравнения, учитывающего расположение плаценты, срок гестации на момент проведения ФЛКА, стадию СФФТ, составила 72,25%. Это достаточно высокий показатель, что позволяет рекомендовать использование данной формулы в

практической деятельности, а также указывает на перспективность дальнейших исследований в этой области.

В литературных источниках мало сведений о применении методов статистического моделирования для прогнозирования исходов МХ-беременности, осложненной СФФТ, после ФЛКА. В ряде статей описываются лишь отдельные параметры как предикторы исхода беременности при СФФТ. По данным мета-анализа 2017 года наиболее неблагоприятным прогностическим фактором в плане прогрессирования СФФТ является реверсный кровоток в венозном протоке у плодов (чувствительность 50%, специфичность 87,5%) [143].

Полученные нами данные в отношении прогностической значимости расположения плаценты не противоречат общепринятому мнению о неблагоприятном влиянии на исход беременности при СФФТ расположения плаценты на передней стенке матки литература [10, 83].

Так же, как и мы, многие авторы считают, что применение методики ФЛКА по Соломон существенно увеличивает шансы благоприятного исхода беременности [47, 82, 140]. Следует отметить, что в литературе практически не встречаются сведения об использовании прогностических моделей в данном направлении.

В результате исследования получена важная информация о влиянии ряда факторов течения беременности пациенток с МХБА двойней, осложненной СФФТ и методики выполнения ФЛКА на рождение живых детей, а также отдаленные исходы хирургического лечения. С неблагоприятными исходами оказались связаны осложнения ФЛКА, в частности, в течение двух недель после операции, расположение плаценты на передней стенке матки, III-IV стадии СФФТ по Quintero, более ранний срок гестации на момент выполнения ФЛКА, использование неселективного метода коагуляции анастомозов. Полученные результаты соотносятся с мировыми литературными данными и дополняют их. На основании выявленных факторов была построена прогностическая модель, позволяющая рассчитать исходы беременности с интегральным показателем площади под кривой 0,765. Исследование факторов риска неблагоприятного исхода МХБА-беременности, осложненной

СФФТ после проведения ФЛКА с помощью статистического моделирования – современный и перспективный подход, мало отраженный в литературе. Также нами были исследованы отдаленные результаты развития детей. Наиболее частые осложнения затрагивали нервную систему, органы зрения и сердечно-сосудистую систему, что соотносится с литературными данными. Социальная адаптация детей была в большинстве случаев успешной и не зависела от изученных факторов течения беременности.

Разработанная нами прогностическая модель, позволяющая рассчитать риск неблагоприятных исходов СФФТ, а также улучшение методики выполнения ФЛКА, имеют высокое медико-социальное значение.

ВЫВОДЫ

1. ФЛКА является патогенетически обоснованным методом лечения СФФТ, эффективность которого составляет 70,5% (двух выживших детей – 42,2%, одного выжившего ребенка – 28,3%). По мере приобретения хирургического опыта эффективность ФЛКА возросла с 52,4% в 2005–2009 годах до 79,4% в 2015–2018 годах.

2. Перинатальные исходы при СФФТ после ФЛКА характеризуются высокой частотой недоношенности – 81,0% (гестационный срок при рождении 34–37 недель – у 44,0% детей, 28–34 недели – у 49% детей, до 28 недель – у 7% детей). Гестационный срок при рождении двух живых детей составил $34,0 \pm 3,56$ недели, при рождении одного ребенка – $32,0 \pm 4,34$ недели.

3. Отдаленные результаты развития детей, перенесших СФФТ, характеризуются относительно высокой частотой поражения ЦНС – 11,9%, ретинопатии недоношенных 9,8%, патологии сердечно-сосудистой системы – 8,7%.

4. Общее количество межплодовых сосудистых анастомозов не оказывает влияния на перинатальные исходы и отдаленные результаты развития детей из МХБА двойни, осложненной СФФТ; число крупных анастомозов во многом определяет тяжесть СФФТ.

5. Частота неспецифических осложнений беременности достоверно не различается при благоприятных и неблагоприятных исходах беременности, осложненной СФФТ.

6. Факторами риска неэффективности ФЛКА при СФФТ являются III–IV стадии СФФТ, локализация плаценты на передней стенке матки, проведение операции в срок менее 20 недель.

7. Методом выбора ФЛКА в лечении СФФТ является техника Соломон, эффективность которой составляет – 96,6%; эффективность селективной ФЛКА – 69,2%; неселективной ФЛКА – 57,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Факторами, определяющими результаты хирургического лечения СФФТ при МХБА двойне являются: стадия СФФТ, локализация плаценты, сроки проведения и методика ФЛКА. При прогнозировании эффективности ФЛКА целесообразно использовать уравнение регрессии, учитывающее выше указанные факторы.

2. Манифестация СФФТ наблюдается не ранее 15 недель гестации, причем наиболее часто выявляется в 18–22 недели. При выявлении СФФТ в сроки 15–18 недель внутриутробное хирургическое лечение недостаточно эффективно, вероятно, вследствие агрессивного течения заболевания и термического повреждения малой по площади плаценты. Оптимальным сроком выполнения ФЛКА с целью коррекции СФФТ является срок свыше 20 недель беременности.

3. Селективная ФЛКА – метод выбора лечения СФФТ независимо от общего количества межплодовых сосудистых анастомозов; при большом количестве крупных анастомозов (больше трех) наиболее предпочтительной является методика Соломон.

4. Эффективность ФЛКА в лечении СФФТ во многом определяется опытом хирурга. По мере приобретения хирургического опыта значительно уменьшается доля неблагоприятных результатов лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В перспективе планируется продолжить наблюдение за выжившими детьми после выполнения ФЛКА с целью оценки отдаленных послеоперационных исходов (прежде всего нейрокогнитивных нарушений и отклонений). На сегодняшний день в мире нет больших исследований, оценивающих долговременные исходы ФЛКА при СФФТ, так как данная методика была введена недавно в медицинскую практику. Также планируется увеличить выборку пациенток, прежде всего это касается пациенток со стадией IV СФФТ, которых было мало в нашем исследовании. Увеличение количества пациенток позволит увеличить силу исследования и сделать возможные результаты статистически значимыми. В нашем исследовании мы не оценивали влияния сопутствующих патологических состояний (например, гестационный сахарный диабет, гипертоническая болезнь, гестационная артериальная гипертензия и. т.д.) на исходы МХБА после ФЛКА. Данные состояния могут быть модификаторами эффекта, которые способны оказывать влияние на исход беременности. В целом СФФТ до сих пор остается малоизученной областью акушерства и, безусловно, требует проведение дальнейших исследований, как клинических, так и фундаментальных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БХ двойня – бихориальная двойня

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ДРП – дискордантное развитие плодов

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

КМП – кардиомиопатия

КС – кесарево сечение

МБ – многоплодная беременность

МХ двойня – монохориальная двойня

МХБА двойня – монохориальная биамниотическая двойня

НДК – нулевой диастолический кровоток

ОЦК – объема циркулирующей крови

САП (TAPS англ.) – синдром анемии-полицитемии

СЗРП – синдром задержки развития плода

СФФТ – синдром фето-фетальной трансфузии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЛКА – фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов

ЦНОК – циклический нулевой или отрицательный кровоток

ЦНС – центральная нервная система

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бугеренко, А. Е. Синдром фето-фетальной трансфузии. Фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов / А. Е. Бугеренко, М. А. Курцер, Л. Г. Сичинава, Д. И. Суханова // Акушерство и гинекология. 2013. № 10. С. 40–49.
2. Висаитова, М. Б. Течение беременности и родов, перинатальные исходы при двойне : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Висаитова Малика Булатовна ; РГМУ имени Н.И. Пирогова. – М., 2009. – 24 с.
3. Волянюк, Е. В. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных новорожденных: особенности этиологии, диагностики и лечения / Е. В. Волянюк, А. И. Сафина // 2011. № 53 (5). С. 55–59.
4. Маркова, Т. В. Оптимизация тактики ведения беременности и родоразрешения при развитии синдрома фетофетальной трансфузии у близнецов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Маркова Татьяна Владимировна. – Екатеринбург, 2004. – 36 с.
5. Михайлов, А. В. Специфические осложнения монохориального многоплодия – фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром анемии-полицитемии / А. В. Михайлов, А. Н. Романовский, А. В. Шлыкова [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017. № 2.
6. Павлинова, Е. Б. Бронхолегочная дисплазия: современное состояние проблемы / Е. Б. Павлинова // Омский научный вестник. 2011. № 1 (104). С. 37–40.
7. Панченко, А. С. Бронхолегочная дисплазия у детей: клиника, диагностика, исходы / А. С. Панченко, И. Н. Гаймоленко // Забайкальский медицинский вестник. 2013. № 1. С. 175–183.
8. Сичинава, Л. Г. Многоплодие: диагностика и тактика ведения беременности и родов / Л. Г. Сичинава, О. Б., Панина С. А. Калашников [и др.] // Вопр. гинек., акуш. и перинат. 2002. Т. 1, № 2. С. 47–51.
9. Филатова, Н. А. Особенности роста плодов и региональные фетометрические нормативы при беременности двойней в зависимости от типа хориальности / Н. А. Филатова, О. И. Гусева // Пренат. диагн. 2009. Т. 8, № 2. С. 105–111.

10. Фомина, М. П. Особенности объёмного плацентарного кровотока при аномальном прикреплении пуповины / М. П. Фомина // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2013. Т. 12, № 1.

11. ФСС Статистика федерального фонда социального страхования за 2014 год. URL: <http://www.fss.ru>. Текст : электронный.

12. Цивцивадзе, Е. Б. Многоплодная беременность: современный взгляд на проблему ведения беременности и родов (обзор литературы) / Е. Б. Цивцивадзе, С. В. Новикова // РМЖ. 2014. № 1 (22). С. 16–20.

13. Acosta-Rojas, R. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome / R. Acosta-Rojas, J. Becker, B. Munoz-Abellana [et al.] // International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2007. № 2 (96). P. 98–102.

14. Albu, A. R. Predictive factors for intrauterine growth restriction / A. R. Albu, A. F. Anca, V. V. Horhoianu [et al.] // Journal of medicine and life. 2014. Vol. 7. № 2. P. 165–171.

15. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies // Obstetrics and gynecology. 2014. № 5 (123). P. 1118–1132.

16. Arias, A. V. Twin-twin transfusion syndrome: neurodevelopmental screening test / A. V. Arias, D. Campos, T. M. Campos-Zanelli [et al.] // Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2015. № 3 (73). P. 194–199.

17. Ashwal, E. Twin Anemia-Polycythemia Sequence: Perinatal Management and Outcome / E. Ashwal, Y. Yinon, M. Fishel-Bartal [et al.] // Fetal Diagnosis and Therapy. 2016. № 1 (40). P. 28–34.

18. Audibert, F. Growth discordance in dichorionic twin pregnancies: risk factors, diagnosis and management / F. Audibert, M. Boullier, V. Kerbrat [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 2002. № 31. P. 215–224.

19. Bahtiyar, M. O. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review / M. O. Bahtiyar, A. T. Dulay, B. P.

Weeks [et al.] // Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2007. № 11 (26). P. 1491–1498.

20. Bajoria, R. Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to the twin-twin transfusion syndrome / R. Bajoria, J., Wigglesworth N. M. Fisk // American journal of obstetrics and gynecology. 1995. № 3 (172). P. 856–63.

21. Barrea, C. Twin-to-twin transfusion syndrome: Perinatal outcome and recipient heart disease according to treatment strategy / C. Barrea, C. Debauche, O. Williams [et al.] // Journal of Paediatrics and Child Health. 2013. № 1 (49). P. E28–E34.

22. Bebbington, M. W. Outcomes in a cohort of patients with Stage I twin-to-twin transfusion syndrome / M. W. Bebbington, E. Tiblad, M. Huesler-Charles [et al.] // Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2010. № 1 (36). P. 48–51.

23. Beck, M. Long-term outcome of kidney function after twin-twin transfusion syndrome treated by intrauterine laser coagulation / M. Beck, C. Gräf, B. Ellenrieder [et al.] // Pediatric Nephrology. 2005. № 11 (20). P. 1657–1659.

24. Bejar, R. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. II. Multiple gestations / R. Bejar, G. Vigliocco, H. Gramajo [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1990. № 5 (162). P. 1230–1236.

25. Bennasar, M. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies / M. Bennasar, E. Eixarch, J. M. Martinez [et al.] // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2017. T. 22. № 6. C. 376–382.

26. Bermúdez, C. Placental types and twin-twin transfusion syndrome / C. Bermúdez, C. H. Becerra, P. W. Bornick [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2002. № 2 (187). P. 489–494.

27. Bolch, C. Twin-to-twin transfusion syndrome neurodevelopmental follow-up study (neurodevelopmental outcomes for children whose twin-to-twin transfusion syndrome was treated with placental laser photocoagulation) / C. Bolch, M. Fahey, D. Reddihough [et al.] // BMC Pediatrics. 2018. № 1 (18). P. 256.

28. Breathnach, F. M. Fetal Growth Disorders in Twin Gestations / F. M. Breathnach, F. D. Malone // Seminars in Perinatology. 2012. T. 36, № 3. C. 175–181.

29. Brenner, B. M. The etiology of adult hypertension and progressive renal injury: an hypothesis / B. M. Brenner // Bulletin et memoires de l'Academie royale de medecine de Belgique. 1994. № 1–2 (149). P. 121–127.

30. Campos, D. Twin-twin transfusion syndrome: neurodevelopment of infants treated with laser surgery / D. Campos, A. V. Arias, T. M. Campos-Zanelli [et al.] // Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2016. № 4 (74). P. 307–313.

31. Caro-Patón, T. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis / T. Caro-Patón, A. Carvajal, I. Martin de Diego [et al.] // British journal of clinical pharmacology. 1997. № 2 (44). P. 179–182.

32. Casanova, J. Twin anemia polycythemia sequence: a report of three cases / J. Casanova, C. Paiva, C. Carvalho [et al.] // The Journal of reproductive medicine. 2014. № 11–12 (59). P. 596–598.

33. Chalouhi, G. E. Laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) / G. E. Chalouhi, M. Essaoui, J. Stirnemann [et al.] // Prenatal Diagnosis. 2011. № 7 (31). P. 637–646.

34. Chang J. W. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity / J. W. Chang // PLoS ONE. 2019. № 7 (14).

35. Chang, Y.-L. Outcome of twin–twin transfusion syndrome treated by laser therapy in Taiwan's single center: Role of Quintero staging system / Y.-L. Chang, A.-S. Chao, S.-D. Chang [et al.] // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016. № 5 (55). P. 700–704.

36. Cheung, Y. F. Fetal origins of reduced arterial distensibility in the donor twin in twin-twin transfusion syndrome / Y. F. Cheung, M. J. O. Taylor, N. M. Fisk [et al.] // Lancet. 2000. № 9210 (355). P. 1157–1158.

37. Chmait, R. H. Neonatal cerebral lesions predict 2-year neurodevelopmental impairment in children treated with laser surgery for twin-twin transfusion syndrome / R. H. Chmait, A. H. Chon, S. M. Schrager [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2019. № 1 (32). P. 80–84.

38. Chumak, E. L. Anemia in pregnancy and its association with pregnancy outcomes in the Arctic Russian town of Monchegorsk, 1973–2002 / E. L. Chumak, A. M. Grijbovski // *International journal of circumpolar health*. 2010. № 3 (69). P. 265–277.

39. Cooley, S. Successful fetoscopic laser coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome under local anaesthesia / S. Cooley, J. Walsh, R. Mahony [et al.] // *Irish Medical Journal*. 2011. № 6 (104).

40. Corsello, G. The world of twins: An update / G. Corsello, E. Piro // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2010. Vol. 23, suppl. 3. P. 59–62.

41. Couck, I. The Placenta in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome and Twin Anemia Polycythemia Sequence / I. Couck, L. Lewi // *Twin Research and Human Genetics*. 2016. № 03 (19). P. 184–190.

42. D'Antonio, F. Perinatal outcomes of twin pregnancies affected by early twin-twin transfusion syndrome: A systematic review and meta-analysis / F. D'Antonio, C. Benlioglu, F. G. Sileo [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020. Vol. 99. № 9. P. 1121–1134.

43. Debiève, F. Transabdominal cerclage for cervical insufficiency in twins: series of seven cases and literature review / F. Debiève, A. Joskin, P. Steenhaut [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020. № 21 (33). P. 3579–3583.

44. Denbow, M. L. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome / M. L. Denbow, P. Cox, M. Taylor [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000. № 2 (182). P. 417–426.

45. Deprest, J. Fetoscopic Nd:YAG laser coagulation for twin-twin transfusion syndrome in cases of anterior placenta / J. Deprest, D. Van Schoubroeck, V. Evrard [et al.] // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 1996. № 4 (3). P. S9.

46. Detlefsen, B. Necrotizing Enterocolitis in Premature Twins with Twin-to-Twin Transfusion Syndrome / B. Detlefsen, T. Boemers, C. Schimke // *European Journal of Pediatric Surgery*. 2008. № 1 (18). P. 50–52.

47. Dhillon, R. K. Comparison of Solomon technique with selective laser ablation for twin-twin transfusion syndrome: a systematic review / R. K. Dhillon, S. C. Hillman, R. Pounds [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015. № 5 (46). P. 526–533.
48. Dickinson, J. E. The progression of disease stage in twin-twin transfusion syndrome / J. E. Dickinson, S. F. Evans // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2004. № 2 (16). P. 95–101.
49. Diehl, W. Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin-twin transfusion syndrome demonstrates improvement in double-twin survival rate / W. Diehl, A. Diemert, D. Grasso [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017. № 6 (50). P. 728–735.
50. Djaafri, F. Twin-twin transfusion syndrome – What we have learned from clinical trials / F. Djaafri, J. Stirnemann, I. Mediouni [et al.] // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2017. № 6 (22). P. 367–375.
51. Dodd, J. M. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour / J. M. Dodd, C. A. Crowther, P. Middleton // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012. № 1 (12). P. CD003927.
52. Donepudi, R. Twin-Twin Transfusion Syndrome with and without Selective Fetal Growth Restriction: Predictors of Donor Demise / R. Donepudi, E. Krispin, H. Mustafa [et al.] // *Prenatal diagnosis*. 2021.
53. Enders, A. C. Formation of monozygotic twins: When does it occur? / A. C. Enders // *Placenta*. 2002. № 2–3 (23). P. 236–238.
54. Fichera, A. Antenatal Detection of Arterio-Arterial Anastomoses by Doppler Placental Assessment in Monochorionic Twin Pregnancies / A. Fichera, E. Mor, M. Soregaroli [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2005. № 6 (20). P. 519–523.
55. Mackie, F. L. Early prognostic factors of outcomes in monochorionic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis / F. L. Mackie, M. J. Hall, R. K. Morris [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018. № 5 (219). P. 436–446.
56. Fujioka, K. Severe retinopathy of prematurity with retinal detachment in monozygotic twins / K. Fujioka, I. Morioka, S. Honda [et al.] // *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2013. № 3 (55). P. 366–368.

57. Gardiner, H. M. Twin-twin transfusion syndrome: The influence of intrauterine laser photocoagulation on arterial distensibility in childhood / H. M. Gardiner, M. J. O. Taylor, A. Karatza [et al.] // *Circulation*. 2003. № 14 (107). P. 1906–1911.

58. Gardner, M. O. The origin and outcome of preterm twin pregnancies / M. O. Gardner, R. L. Goldenberg, S. P. Cliver [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. 1995. № 4 (85). P. 553–557.

59. Garite, T. J. Twins and triplets: The effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants / T. J. Garite, R. H. Clark, J. P. Elliott [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004. № 3 (191). P. 700–707.

60. Van Gemert, M. J. C. Twin-twin transfusion syndrome: Etiology, severity and rational management / M. J. C. Van Gemert, A. Umur, J. G. P. Tijssen [et al.] // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2001. Vol. 13, № 2. P. 193–206.

61. Gheorghe, C. P. Neonatal Outcomes and Maternal Characteristics in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies: Uncomplicated versus Twin-to-Twin Transfusion Syndrome Survivors after Fetoscopic Laser Surgery / C. P. Gheorghe, N. Boring, L. Mann [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2020. № 2 (47). P. 165–170.

62. Gielen, M. Twin-specific intrauterine «growth» charts based on cross-sectional birthweight data / M. Gielen, P. J. Lindsey, C. Derom [et al.] // *Twin Research and Human Genetics*. 2008. № 2 (11). P. 224–235.

63. Glennon, C. L. The History of Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome / C. L. Glennon, S. A. Shemer, R. Palma-Dias [et al.] // *Twin Research and Human Genetics*. 2016. № 03 (19). P. 168–174.

64. Graeve, P. Neurodevelopmental outcome at 6 years of age after intrauterine laser therapy for twin-twin transfusion syndrome / P. Graeve, C. Banek, G. Stegmann-Woessner [et al.] // *Acta Paediatrica*. 2012. № 12 (101). P. 1200–1205.

65. Gratacós, E. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies / E. Gratacós, L. Lewi, E. Carreras [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004. № 5 (23). P. 456–460.

66. Gschließer, A. Twin-twin transfusion syndrome as a possible risk factor for the development of retinopathy of prematurity / A. Gschließer, E. Stifter, T. Neumayer [et al.] // Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2015. № 1 (253). P. 151–156.

67. Gucciardo, L. Twin anemia polycythemia sequence from a prenatal perspective / L. Gucciardo, L. Lewi, P. Vaast [et al.] // Prenatal diagnosis. 2010. № 5 (30). P. 438–442.

68. Habli M. Incidence of complications in twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a single-center experience / M. Habli, A. Bombrys, D. Lewis [et al.]. // American journal of obstetrics and gynecology. 2009. № 4 (201). P. 417–427.

69. Habli, M. Prevalence and progression of recipient-twin cardiomyopathy in early-stage twin-twin transfusion syndrome / M. Habli, E. Michelfelder, J. Cnota [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2012. № 1 (39). P. 63–68.

70. Halvorsen, C. P. Childhood cardiac function after twin-to-twin transfusion syndrome – A 10-year follow up / C. P. Halvorsen, S. L. Bilock, C. Pilo [et al.] // Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2009. № 9 (98). P. 1468–1474.

71. Hanley, M. L. Placental cord insertion and birth weight discordancy in twin gestations / M. L. Hanley, C. V. Ananth, S. Shen-Schwarz [et al.] // Obstetrics and Gynecology. 2002. № 3 (99). P. 477–482.

72. Hecher, K. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome / K. Hecher, H. M. Gardiner, A. Diemert, P. Bartmann // Lancet Child Adolesc Health. 2018. Vol. 2, № 7. P. 525–535.

73. Herberg, U. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation / U. Herberg // Heart. 2006. № 1 (92). P. 95–100.

74. Herberg, U. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation / U. Herberg, W. Gross, P. Bartmann [et al.] // Heart. 2006. № 1 (92). P. 95–100.

75. Jarboe, M. D. Novel Application of Laparoscopic Ultrasound for Fetoscopic Laser Ablation in Twin-Twin Transfusion Syndrome with Complete Anterior Placenta / M. D. Jarboe, D. R. Berman, T. Wright [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2017. № 1 (41). P. 71–75.

76. Jauniaux, E. Rapid and radical amniodrainage in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome / E. Jauniaux, A. Holmes, J. Hyett [et al.] // *Prenatal diagnosis*. 2001. № 6 (21). P. 471–476.

77. Kanazawa, S. Risk Profiling of the Solomon Technique versus Selective Technique of Fetoscopic Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome / S. Kanazawa, K. Ozawa, J. Muromoto [et al.] // *Twin Research and Human Genetics*. 2021. № 1 (24). P. 42–48.

78. Karatza, A. A. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies / A. A. Karatza, J. L. Wolfenden, M. J. O. Taylor [et al.] // *Heart (British Cardiac Society)*. 2002. № 3 (88). P. 271–277.

79. Morris, R. K. The incidence, maternal, fetal and neonatal consequences of single intrauterine fetal death in monochorionic twins: A prospective observational UKOSS study / R. K. Morris, F. Mackie, A. T. Garces [et al.] // *PLoS ONE*. 2020. № 9 (15).

80. Kaufman, M. H. The embryology of conjoined twins / M. H. Kaufman // *Child's Nervous System*. 2004. № 8–9 (20). P. 508–525.

81. Khalil, A. Evolution of Stage 1 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): Systematic Review and Meta-Analysis / A. Khalil, E. Cooper, R. Townsend [et al.] // *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2016. № 3 (19). P. 207–216.

82. van Klink, J. M. M. Neurodevelopmental outcome at 2 years in twin-twin transfusion syndrome survivors randomized for the Solomon trial / J. M. M. van Klink, F. Slaghekke, M. A. Balestrierio [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. № 1 (214). P. 113.e1–113.e7.

83. van Klink, J. M. M. Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Survivors of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome / J. M. M. van Klink, H. M. Koopman, M. Rijken [et al.] // *Twin Research and Human Genetics*. 2016. № 03 (19). P. 255–261.

84. Knijnenburg, P. J. C. Incidence of and Risk Factors for Residual Anastomoses in Twin-Twin Transfusion Syndrome Treated with Laser Surgery: A 15-Year Single-Center Experience / P. J. C. Knijnenburg, F. Slaghekke, L. S. A. Tollenaar [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2018.

85. Knijnenburg, P. J. C. Incidence of and Risk Factors for Residual Anastomoses in Twin-Twin Transfusion Syndrome Treated with Laser Surgery: A 15-Year Single-Center Experience / P. J. C. Knijnenburg, F. Slaghekke, L. S. A. Tollenaar [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2019. № 1 (45). P. 13–20.

86. Kowitt, B. Long-term morbidity after fetal endoscopic surgery for severe twin-to-twin transfusion syndrome / B. Kowitt, R. Tucker, D. Watson-Smith [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. 2012. № 1 (47). P. 51–56.

87. Lewi, L. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study / L., Lewi J. Jani, I. Blickstein [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008. № 5 (199). P. 514–515.

88. Lewi, L. Monochorionic diamniotic twin pregnancies: Natural history and risk stratification / L. Lewi, L. Gucciardo, T. Van Mieghem [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2010. Vol. 27, № 3. P. 121–133.

89. Lewi, L. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences / L. Lewi, J. Deprest, K. Hecher // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013. № 1 (208). P. 19–30.

90. De Lia, J. E. Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome / J. E. De Lia, D. P. Cruikshank, W. R. Keye // *Obstetrics and gynecology*. 1990. № 6 (75). P. 1046–1053.

91. De Lia, J. E. Treating previable twin-twin transfusion syndrome with fetoscopic laser surgery: Outcomes following the learning curve / J. E. De Lia, R. S. Kuhlmann, K. P. Lopez // *Journal of Perinatal Medicine*. 1999. № 1 (27). P. 61–67.

92. Lin, L. Prevalence, risk factors and associated adverse pregnancy outcomes of anaemia in Chinese pregnant women: A multicentre retrospective study / L. Lin, Y. Wei, W. Zhu [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. 2018. № 1 (18).
93. Loos, R. J. F. Birthweight in liveborn twins: the influence of the umbilical cord insertion and fusion of placentas / R. J. F. Loos, C. Derom, R. Derom [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2001. № 9 (108). P. 943–948.
94. Lopriore, E. Neonatal Outcome in Twin-To-Twin Transfusion Syndrome Treated with Fetoscopic Laser Occlusion of Vascular Anastomoses / E. Lopriore, M. Sueters, J. M. Middeldorp [et al.] // The Journal of Pediatrics. 2005. № 5 (147). P. 597–602.
95. Lopriore, E. Congenital Heart Disease in Twin-to-twin Transfusion Syndrome Treated with Fetoscopic Laser Surgery / E. Lopriore, R. Bökenkamp, M. Rijlaarsdam [et al.] // Congenital Heart Disease. 2007. № 1 (2). P. 38–43.
96. Lopriore, E. Assessment of fetofetal transfusion flow through placental arterio-venous anastomoses in a unique case of twin-to-twin transfusion syndrome / E. Lopriore, J. P. H. M. van den Wijngaard, J. M. Middeldorp [et al.] // Placenta. 2007. № 2–3 (28). P. 209–211.
97. Lopriore, E. Neonatal morbidity in twin–twin transfusion syndrome / E. Lopriore, D. Oepkes, F. J. Walther // Early Human Development. 2011. № 9 (87). P. 595–599.
98. Malinowski, W. Umbilical cord complications in twin pregnancies / W. Malinowski // Ginekol. Pol. 2003. № 10 (74). P. 1208–1212.
99. Manning, N. The influence of twinning on cardiac development / N. Manning // Early Human Development. 2008. № 3 (84). P. 173–179.
100. Manning, N. The influence of twinning on cardiac development / N. Manning // Early Human Development. 2008. № 3 (84). C. 173–179.
101. Matsushima, S. Neurodevelopmental impairment at 3 years of age after fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome / S. Matsushima, K. Ozawa, R. Sugibayashi [et al.] // Prenatal Diagnosis. 2020. № 8 (40). P. 1013–1019.
102. McNamara, H. C. A review of the mechanisms and evidence for typical and atypical twinning / H. C. McNamara, S. C. Kane, J. M. Craig [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016. Vol. 214, № 2. P. 172–191.

103. Michelfelder, E. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage / E. Michelfelder, W. Gottliebson, W. Border [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007. № 7 (30). P. 965–71.
104. Middeldorp, J. M. Laparoscopically guided uterine entry for fetoscopy in twin-to-twin transfusion syndrome with completely anterior placenta: A novel technique / J. M. Middeldorp, E. Lopriore, M. Sueters [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2007. № 6 (22). P. 409–415.
105. Middeldorp, J. M. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? / J. M. Middeldorp, E. Lopriore, M. Sueters [et al.] // *BJOG*. 2007. Vol. 114, № 6. P. 694–698.
106. van Mieghem, T. The Fetal Heart in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome / T. van Mieghem, L. Lewi, L. Gucciardo [et al.] // *International Journal of Pediatrics*. 2010. № 2010. P. 1–8.
107. van Mieghem, T. Amniotic fluid markers of fetal cardiac dysfunction in twin-to-twin transfusion syndrome / T. van Mieghem, E. Doné, L. Gucciardo [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010. № 1 (202). P. 48.e1–48.e7.
108. Morris, R. K. Fetoscopic laser coagulation for severe twin-to-twin transfusion syndrome: Factors influencing perinatal outcome, learning curve of the procedure and lessons for new centres / R. K. Morris, T. J. Selman, A. Harbidge [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010. № 11 (117). P. 1350–1357.
109. Movva, V. C. Discrepancy in placental echogenicity: a sign of twin anemia polycythemia sequence / V. C. Movva, A. Rijhsinghani // *Prenatal diagnosis*. 2014. № 8 (34). P. 809–811.
110. Murakoshi, T. Validation of Quintero stage III sub-classification for twin-twin transfusion syndrome based on visibility of donor bladder: characteristic differences in pathophysiology and prognosis / T. Murakoshi, K. Ishii, M. Nakata [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008. № 6 (32). P. 813–818.

111. Nakata, M. Modified sequential laser photocoagulation of placental communicating vessels for twin-twin transfusion syndrome to prevent fetal demise of the donor twin / M. Nakata, T. Murakoshi, H. Sago [et al.] // The journal of obstetrics and gynaecology research. 2009. № 4 (35). P. 640–647.

112. Onyiriuka, A. N. Intrapair birthweight discordance in twins / A. N Onyiriuka // Annals of African Medicine. 2009. № 2 (8). P. 110–114.

113. De Paepe, M. E. Placental markers of twin-to-twin transfusion syndrome in diamniotic–monochorionic twins: A morphometric analysis of deep artery-to-vein anastomoses / M. E. De Paepe, S. Shapiro, D. Greco [et al.] // Placenta. 2010. № 4 (31). P. 269–276.

114. Peeters, S. H. P. Identification of essential steps in laser procedure for twin-twin transfusion syndrome using the Delphi methodology: SILICONE study / S. H. P. Peeters, J. Akkermans, M. Westra [et al.] // Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2015. № 4 (45). P. 439–446.

115. Persico, N. Postnatal survival after endoscopic equatorial laser for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome / N. Persico, I. Fabietti, F. D'Ambrosi [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016. № 4 (214). P. 533.e1–533.e7.

116. Pettit, K. E. Congenital heart defects in a large, unselected cohort of monochorionic twins / K. E. Pettit, M. Merchant, G. A. Machin [et al.] // Journal of Perinatology. 2013. № 6 (33). P. 457–461.

117. Quintero, R. A. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome / R. A. Quintero, K. Ishii, R. H. Chmait [et al.] // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2007. № 10 (20). P. 763–768.

118. Quintero, R. A. Laser Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome / R. A. Quintero, E. Kontopoulos, R. H. Chmait // Twin Research and Human Genetics. 2016. № 3 (19). P. 197–206.

119. Mogra, R. Prospective Validation of First-Trimester Ultrasound Characteristics as Predictive Tools for Twin-Twin Transfusion Syndrome and Selective Intrauterine Growth Restriction in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies / R. Mogra, R. Saaid, J. Tooher [et al.] // *Fetal diagnosis and therapy*. 2020. № 4 (47). P. 321–327.

120. Rezende, T. M. S. Twin-twin transfusion syndrome – a university hospital experience with intrauterine treatment / T. M. S. Rezende, V. Weihermann, C. G. Fachin [et al.] // *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*. 2021. № 48. P. 1–7.

121. Robyr, R. Management of fetofetal transfusion syndrome / R. Robyr, E. Quarello, Y. Ville // *Prenat Diagn*. 2005. Vol. 25, № 9. P. 786–795.

122. Robyr, R. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome / R. Robyr, L. Lewi, L. J. Salomon [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006. № 3 (194). P. 796–803.

123. Rossi, A. C. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature / A. C. Rossi, V. D'Addario // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008. № 2 (198). P. 147–152.

124. Rossi, A. C. Perinatal outcomes of twin anemia-polycythemia sequence: a systematic review / A. C. Rossi, F. Prefumo // *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2014. № 8 (36). P. 701–707.

125. Rossi, A. C. Neurodevelopmental Outcomes After Laser Therapy for Twin-Twin Transfusion Syndrome / A. C. Rossi, D. Vanderbilt, R. H. Chmait // *Obstetrics & Gynecology*. 2011. № 5 (118). P. 1145–1150.

126. Russell, Z. Intrauterine growth restriction in monochorionic twins / Z. Russell, R. A. Quintero, E. V. Kontopoulos // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2007. № 6 (12). P. 439–449.

127. Sago, H. The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery / H. Sago, S. Hayashi, M. Saito [et al.] // *Prenatal Diagnosis*. 2010. № 12–13 (30). P. 1185–1191.

128. Sago, H. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome / H. Sago, K. Ishii, R. Sugibayashi [et al.] // The journal of obstetrics and gynaecology research. 2018. № 5 (44). P. 831–839.

129. Salomon, L. J. 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 / L. J. Salomon, L. Örtqvist, P. Aegerter [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2010. № 5 (203). P. 444.e1–444.e7.

130. Salomon, L. J. Twin-to-twin transfusion syndrome: Diagnosis and treatment / L. J. Salomon, Y. Ville // Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine. 2008. № 8 (192). P. 1575–1587.

131. Sananès, N. Evaluation of long-term neurodevelopment in twin-twin transfusion syndrome after laser therapy / N. Sananès, V. Gabriele, A. S. [et al.]. Weingertner // Prenatal Diagnosis. 2016. № 12 (36). P. 1139–1145.

132. Senat, M.-V. Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome / M.-V. Senat, J. Deprest, M. Boulvain [et al.] // New England Journal of Medicine. 2004. № 2 (351). P. 136–144.

133. Shinar, S. Growth patterns of monochorionic twin pregnancies complicated by type-3 selective fetal growth restriction / S. Shinar, W. Xing, L. Lewi [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2021.

134. Shinar, S. Redefining normal hemoglobin and anemia in singleton and twin pregnancies / S. Shinar, U. Shapira, S. Maslovitz // International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2018. № 1 (142). P. 42–47.

135. Sileo, F. G. Perinatal outcomes of twin pregnancies complicated by late twin-twin transfusion syndrome: A systematic review and meta-analysis / F. G. Sileo, F. D'antonio, C. Benlioglu [et al.] // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2021. Vol. 100, № 5. P. 832–842.

136. Simpson, L. L. Twin-twin transfusion syndrome / L. L. Simpson // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2013. № 1 (208). P. 3–18.

137. Simpson, L. L. Twin-twin transfusion syndrome / L. L. Simpson // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013. № 1 (208). P. 3–18.
138. Slaghekke, F. Twin anemia-polycythemia sequence: Diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome / F. Slaghekke, W. J. Kist, D. Oepkes [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2010. Vol. 27, № 4. P. 181–190.
139. Slaghekke, F. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial / F. Slaghekke, E. Lopriore, L. Lewi [et al.] // *Lancet* (London, England). 2014. № 9935 (383). P. 2144–2151.
140. Slaghekke, F. Solomon Technique Versus Selective Coagulation for Twin-Twin Transfusion Syndrome / F. Slaghekke, D. Oepkes // *Twin Research and Human Genetics*. 2016. № 3 (19). P. 217–221.
141. Soundararajan, L. P. Starry sky liver in twin anemia-polycythemia sequence / L. P. Soundararajan, D. T. Howe // *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014. № 5 (43). P. 597–599.
142. Spruijt, M. S. Twin-twin transfusion syndrome in the era of fetoscopic laser surgery: antenatal management, neonatal outcome and beyond / M. S. Spruijt, E. J. Lopriore, S. Steggerda [et al.] // *Expert Review of Hematology*. 2020. Vol. 13, № 3. P. 259–267.
143. Stagnati, V. Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis / V. Stagnati, C. Zanardini, A. Fichera [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017. № 5 (49). P. 573–582.
144. Stirnemann, J. Preterm premature rupture of membranes is a collateral effect of improvement in perinatal outcomes following fetoscopic coagulation of chorionic vessels for twin-twin transfusion syndrome: a retrospective observational study of 1092 cases / J. Stirnemann, F. Djaafri, A. Kim [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2018. № 9 (125). P. 1154–1162.

145. Stirnemann, J. J. Evaluation of the CHOP cardiovascular score as a prognostic predictor of outcome in twin-twin transfusion syndrome after laser coagulation of placental vessels in a prospective cohort / J. J. Stirnemann, B. Nasr, F. Proulx [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010. № 1 (36). P. 52–57.

146. Stritzke, A. Placental dichotomy: a hint in twin anemia polycythemia sequence / A. Stritzke, S. Thomas, D. Somerset // *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada*. 2014. № 12 (36). P. 1097–1100.

147. Sun, D. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach / D. Sun, A. McLeod, S. Gandhi [et al.] // *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2017. № 12 (72). P. 730–737.

148. Takano, M. Experience of fetoscopic laser photocoagulation and cord transection for twin-reversed arterial perfusion sequence / M. Takano, S. Murata, M. Fujiwara [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015. № 9 (41). P. 1326–1329.

149. Tan, T. Y. T. Occlusion of arterio-arterial anastomosis manifesting as acute twin-twin transfusion syndrome / T. Y. T. Tan, M. L. Denbow, P. M. Cox [et al.] // *Placenta*. 2004. № 2–3 (25). P. 238–42.

150. Tarui, T. Altered Fetal Cerebral and Cerebellar Development in Twin-Twin Transfusion Syndrome / T. Tarui, O. S. Khwaja, J. A. Estroff [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2012 Jun. № 33 (6). P. 1121–1126.

151. Tollenaar, L. S. A. Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Perinatal Management, and Outcome / L. S. A. Tollenaar, F. Slaghekke, J. M. Middeldorp [et al.] // *Twin Research and Human Genetics*. 2016. № 03 (19). P. 222–233.

152. Tollenaar, L. S. A. Post-Laser Twin Anemia Polycythemia Sequence: Diagnosis, Management, and Outcome in an International Cohort of 164 Cases / L. S. A. Tollenaar, E. Lopriore, S. Faiola [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. 2020. № 6 (9). P. 1759.

153. Tollenaar, L. S. A. Treatment and outcome of 370 cases with spontaneous or post-laser twin anemia-polycythemia sequence managed in 17 fetal therapy centers /

L. S. A. Tollenaar, F. Slaghekke, L. Lewi [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020. № 3 (56). P. 378–387.

154. Tollenaar, L. S. A. Spontaneous twin anemia polycythemia sequence: diagnosis, management, and outcome in an international cohort of 249 cases / L. S. A. Tollenaar, F. Slaghekke, L. Lewi [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021. № 2 (224). P. 213.e1-213.e11.

155. Townsend, R. Fetal growth restriction in twins / R. Townsend, A. Khalil // *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2018. Vol. 49. P. 79–88.

156. Umur, A. Monochorionic twins and twin-twin transfusion syndrome: the protective role of arterio-arterial anastomoses / A. Umur, M. J. C. van Gemert, P. G. J. Nikkels [et al.] // *Placenta*. 2002. № 2–3 (23). P. 201–209.

157. Valsky, D. V. Fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation / D. V. Valsky, E. Eixarch, J. M. Martinez-Crespo [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012. № 1 (31). P. 30–34.

158. Verbeek, L. Short-Term Postnatal Renal Function in Twin Anemia-Polycythemia Sequence / L. Verbeek, F. Slaghekke, R. Favre [et al.] // *Fetal diagnosis and therapy*. 2016. № 3 (39). P. 192–197.

159. Verbeek, L. Short-Term Postnatal Renal Function in Twin Anemia-Polycythemia Sequence / L. Verbeek, F. Slaghekke, R. Favre [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2016. № 3 (39). P. 192–197.

160. Verbeek, L. Renal function in neonates with twin-twin transfusion syndrome treated with or without fetoscopic laser surgery / L. Verbeek, F. A. Joemmanbaks, J. M. E. Quak [et al.] // *European journal of pediatrics*. 2017. № 9 (176). P. 1209–1215.

161. Ville, Y. Preliminary Experience with Endoscopic Laser Surgery for Severe Twin-Twin Transfusion Syndrome / Y. Ville, J. Hyett, K. Hecher [et al.] // *New England Journal of Medicine*. 1995. № 4 (332). P. 224–227.

162. Ville, Y. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome / Y. Ville, K. Hecher, A. Gagnon [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998. № 4 (105). P. 446–453.

163. de Villiers, S. F. Arterio-arterial vascular anastomoses in monochorionic placentas with and without twin-twin transfusion syndrome / S. F. de Villiers, F. Slaghekke, J. M. Middeldorp [et al.] // *Placenta*. 2012. № 8 (33). P. 652–654.

164. Wagner, M. M. Short- and long-term outcome in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser surgery compared with conservative management / M. M. Wagner, E. Lopriore, F. J. Klumper [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009. № 3 (201). P. 286.e1–6.

165. Wagner, S. Overview and Long-term Outcomes of Patients Born With Twin-to-Twin Transfusion Syndrome / S. Wagner, J. T. Repke, S. H. Ural // *Reviews in obstetrics & gynecology*. 2013. № 3–4 (6). P. 149–154.

166. Wang, X. Longer distance between umbilical cord insertions is associated with spontaneous twin anemia polycythemia sequence / X. Wang, L. Li, Y. Zhao [et al.] // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2021. № 2 (100). P. 229–234.

167. Wang, X. The relationship between placental characteristics and birthweight discordance in different types of selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twins: A single-center 7-year cohort study / X. Wang, H. Shi, L. Li [et al.] // *Prenatal Diagnosis*. 2021.

168. Wang, Y. The accuracy of prenatal diagnosis of selective fetal growth restriction with second trimester Doppler ultrasound in monochorionic diamniotic twin pregnancies / Y. Wang, A. Zhang, T. Stock [et al.] // *PLOS ONE*. 2021. № 8 (16). P. e0255897.

169. Yokouchi, T. Incidence of spontaneous twin anemia-polycythemia sequence in monochorionic-diamniotic twin pregnancies: Single-center prospective study / T. Yokouchi, T. Murakoshi, T. Mishima [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. 2015. № 6 (41). P. 857–860.

170. Zhao, D. P. Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas / D. P. Zhao, S. F. de Villiers, F. Slaghekke [et al.] // *Placenta*. 2013. № 7 (34). P. 589–593.

171. Zhao, D. P. The role of veno-venous anastomoses in twin-twin transfusion syndrome / D. P. Zhao, D. Cohen, J. M. Middeldorp [et al.] // *Placenta*. 2014. № 5 (35). P. 334–336.

172. Zhao, D. P. ‘Superficial’ anastomoses in monochorionic placentas are not always superficial / D. P. Zhao, Q. Dang, M. C. Haak [et al.] // *Placenta*. 2015. № 9 (36). P. 1059–1061.