

СУХАНОВА Дарья Игоревна

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

3.1.4 акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Панина Ольга Борисовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Косовцова Наталья Владимировна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел биофизических и лучевых методов исследований, заведующая, врач высшей категории;

доктор медицинских наук

Костюков Кирилл Витальевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, заведующий

Ведущая организация:

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022г. в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Многоплодная беременность ассоциирована с высокими рисками неблагоприятных исходов, особенно это касается монохориального типа плацентации (Сичинава Л. Г. и др., 2018). Перинатальная смертность при монохориальной двойне в два раза выше, чем при бихориальной, существенно возрастают вероятность развития осложнений беременности и их тяжесть (Михайлов А. В. и др., 2016; Dodd Jodie M., Crowther Caroline A., Middleton Philippa, 2012). Монохориальный тип плацентации может привести к развитию гемодинамических нарушений между двумя плодами, наиболее распространенным из которых является синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ), встречающийся в 15–20% наблюдений (Костюков К. В. и др., 2016; Debiève Frédéric et al., 2020).

При СФФТ из-за неравномерного обмена кровью по межплодовым анастомозам кровь оттекает от плода-донора к плоду-реципиенту. При отсутствии лечения вероятность гибели одного или двух плодов может достигать 100%, при этом один плод выживает у небольшой части беременных (Косовцова Н. В. и др., 2013; Barrea Catherine et al., 2013; Rossi A. Cristina, D'Addario Vincenzo, 2008). Патогенетическим методом лечения является фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов (ФЛКА), при которой непосредственно коагулируются сосуды, осуществляющие обмен кровью между плодом-донором и плодом-реципиентом (Михайлов А. В. и др., 2017; Cooley S. et al., 2011; Salomon Laurent J. et al., 2010).

Вероятность благоприятного исхода после выполнения ФЛКА в настоящее время составляет от 70% до 90% (Костюков К. В. и др., 2016; Pruetz J. D. et al., 2011). Исходы зачастую зависят от клинических факторов, таких, как степень тяжести СФФТ на момент выполнения операции и наличие развившихся осложнений беременности. Неблагоприятные исходы после выполнения ФЛКА часто связаны с наличием резидуальных анастомозов, по которым сохраняется шунтирующий кровоток между плодами. Современные модификации методики – селективная коагуляция анастомозов и полное разобщение плацент по мето-

дике Соломон – позволили достигнуть существенного улучшения исходов, в некоторых исследованиях выживаемость плодов достигает 90%, а у выживших детей уменьшилась вероятность развития отдаленных осложнений (Костюков К. В. и др., 2019; Slaghekke Femke et al., 2016).

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 (Akkermans J. A. et al., 2017). Хирургическое лечение СФФТ направлено 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 исследования. В связи с относительной редкостью синдрома фето-фетальной трансфузии до настоящего времени не разработаны общепринятые клинические рекомендации по лечению данного заболевания. В ряде клинических исследований коагуляция межплодовых сосудистых анастомозов по методике Соломон связана с лучшими ближайшими и отдаленными исходами лечения (Косовцова Н. В. и др., 2018; Sago Haruhiko et al., 2018). 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 (Костюков К. В. и др., 2019; Suzuki S. et al., 2016). 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. Соответственно, многие аспекты клинического применения ФЛКА при СФФТ требуют дальнейшего изучения и оптимизации.

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 неселективной 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 ла-

зерная 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 Ассамблее «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 – Т. О. Нормантович.). 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 РФ.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы 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 гг.

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.

Беременность наступила самопроизвольно у 101 пациентки, на фоне стимуляции овуляции – у 26, после ЭКО и переноса эмбрионов в полость матки – у 46.

Благоприятные исходы беременности отмечены у 122 (70,5%) пациенток, в том числе два живых ребенка родились – у 73 (42,2%), один живой ребенок – у 49 (28,3%). Неблагоприятный исход (гибель обоих детей) констатирован у 51 пациентки. Пациентки с благоприятными и неблагоприятными исходами значительно не различались по возрасту, соматическому статусу и акушерско-гинекологическому анамнезу.

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.

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 T-признака (монохориальная двойня).

Диагноз МХБА-двойни устанавливали при визуализации Т-признака. В большинстве наблюдений хориальность была диагностирована в 10–12 недель гестации.

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, плацентографию проводили по общепринятой методике.

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. Для выполнения фетоскопии использовали оборудование и инструменты фирмы «Karl Storz», АиГ-лазер «Dornier». Первоначально при фетоскопии использовали технику неселективной абляции. В дальнейшем методику усовершенствовали до селективной коагуляции, а также стали применять методику Соломон.

Интраоперационно ход сосудов по возможности просматривали до зоны анастомозов, обращали внимание не только на количество анастомозов, но и на их направление (артерио-артериальные [АА], вено-венозные [ВВ], артерио-венозные [АВ]) и диаметр сосудов. Качественно размер сосудов (крупные и мелкие) определяли по соответствию размера сосуда размеру введённого 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.

Все плаценты постнатально исследовали на наличие резидуальных межплодовых анастомозов, проводя ретроспективную оценку качества выполнения ФЛКА. Для этого сразу после рождения последа все сосуды одной из пуповин наполняли молоком, после распределения которого по мелким сосудам на по-

верхности плаценты визуализировали ангиоархитектонику бассейна первой пуповины.

После рождения проводилась оценка перинатальных исходов у новорожденных из МХБА-двоен, осложненной СФФТ, после выполнения ФЛКА. Также были изучены отдаленные результаты развития детей (частота заболеваний ЦНС, сердечно-сосудистой системы, ретинопатии новорожденных, заболеваний мочевыводящих путей, патологии кишечника). Оценка социальной адаптации детей в возрасте 1–7 лет выполнена на дошкольном этапе и в начальных классах школы.

Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения MedCalc (version 11.2, 2011 MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). 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. Анализ неблагоприятных исходов с учетом времени до их наступления проводили с помощью кривых выживаемости Каплана – Майера и критерия log rank χ^2 . Чувствительность и специфичность предикторов, вошедших в регрессионную модель, оценивали с помощью ROC-анализа.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты лечения СФФТ. Неблагоприятный исход (гибель обоих плодов) отмечен у 51 (29,5%) пациентки. Осложнения, результатом которых стала внутриутробная гибель плодов, чаще развивались в течение первых 2 недель после операции – у 28 (54,9%) из 51 пациентки (Таблица 1). Внутриутробная гибель плодов в срок от двух до четырех недель после ФЛКА составила 19,6% (10 из 51 пациентки), в срок более четырех недель после ФЛКА составила 25,5% (13 из 51 пациентки).

Таблица 1 – Структура осложнений после ФЛКА и сроки внутриутробной гибели плодов

<i>Исходы беременности</i>	<i>Сроки гибели</i>			
	<i>до 2 недель</i>	<i>от 2 до 4 недель</i>	<i>от 4 недель</i>	<i>Всего</i>
Замершая беременность	8 (15,7%)	2 (3,9%)	–	10 (19,6%)
Самопроизвольный выкидыш	11 (21,5 %)	1 (1,9%)	5 (9,7 %)	17 (33,3)
Преждевременный разрыв плодных оболочек	5 (9,8%)	3 (5,8 %)	6 (11,7 %)	14 (27,4 %)
Аntenатальная гибель плода	1 (1,9%)	–	1 (1,9%)	2 (3,9%)
Отслойка плаценты	2 (3,9%)	1 (1,9%)	–	3 (5,9%)
Хориоамнионит	1 (1,9%)	1 (1,9%)	–	2 (4,9%)
Синдром анемии-полицитемии (САП)		2 (3,9%)	1 (1,9%)	3 (5,9%)
Итого	28 (54,9%)	10 (19,6%)	13 (25,5%)	51

Внутриутробная гибель плодов вследствие самопроизвольного выкидыша и/или преждевременного разрыва плодных оболочек значительно 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 1]. Частота внутриутробной гибели до достижения плодом жизнеспособности (менее 22 недель) была вдвое выше, чем после 22 недель (67,7% против 32,3%, $p < 0,05$). Установлено, что частота развития осложнений через 2 недели и через 2–4 недели после ФЛКА не связана со стадией СФФТ ($p > 0,05$). При 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 в сроки до 22 недель гестации и более тяжелым течением заболевания. Частота развития осложнений после 22 недель гестации не зависела от стадии СФФТ ($p > 0,05$).

Благоприятный исход беременности у МХБА-двойни, осложненной СФФТ, после ФЛКА отмечен у 122 пациенток. Среди пациенток с МХБА-

двойней, родивших одного живого ребенка роды происходили несколько раньше, чем у пациенток, родивших двух живых детей ($p = 0,017$): $32,0 \pm 4,34$ недели, медианное значение – 31-я неделя. Наибольшее количество детей родилось на 28–31-й неделях гестации. Средняя масса при рождении двух новорожденных составила 2023 ± 687 г, из 146 детей данной подгруппы только девять новорожденных родились с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г). Среднее значение оценки по шкале Апгар составило 7 баллов. Средняя масса при рождении одного новорожденного из двойни составила 1980 ± 980 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. Масса при рождении и оценка по Апгар значимо не различались.

На второй этап выхаживания были переведены 15 (68,2%) детей пациенток, родивших одного живого ребенка из двойни и 52 (74,2%) ребёнка у пациенток, родивших двух живых детей.

Отдаленные исходы развития детей. Данные о развитии постнатальных осложнений были получены в отношении 92 детей (Таблица 2)]

Таблица 2 – 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

Общая частота постнатальных осложнений в исследованной выборке составила 37,0 %. Патология центральной нервной системы была выявлена у 11 детей (11,9%). ДЦП к одному году жизни был выявлен у 7 детей (7,6%), эпи-

лепсия – 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) %. У всех 7 детей с ДЦП в раннем неонатальном периоде при нейросонографии были обнаружены внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени выраженности; к 6–10-му месяцам жизни выявляли кисты головного мозга и гидроцефалия. Сравнение отдаленных исходов у детей в группах с одним и двумя выжившими детьми не показало статистически значимых различий по структуре осложнений.

Оценка социальной адаптации детей проведена в 2018 году. Среди единственно родившихся детей социально адаптированными можно считать 91,0% (20 детей): 14 (64,0%) посещали детский сад, 5 (23,0%) учились в начальной школе. 2 (9,0%) ребенка социально дезадаптированы и нуждались в особых условиях обучения. Среди детей, которые родились живыми вдвоем, социально адаптированы были 83% (64 ребенка): 39 (56,0%) посещали детский сад, 19 (27,0%) – начальную школу. 6 (8,5%) не посещали дошкольных учреждений, но их развитие соответствовало возрасту. Социально дезадаптированными были 6 (8,5%) детей, нуждавшихся в специальных условиях обучения в связи с задержкой психомоторного развития. Статистически значимые различия в доле социально дезадаптированных детей не выявлены.

Результаты по отдаленным осложнениям сравнимы с литературными данными, где частота неврологических осложнений составляет 8–18% (Костюков К. В. и др., 2019; Михайлов А. В. и др., 2017; Spruijt M. S. и др., 2020).

Течение беременности у пациенток с МХБА-двойней, осложненной СФФТ, после ФЛКА. Неспецифические осложнения многоплодной беременности диагностированы у 30 из 173 пациенток (17,3%). Общая частота истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) составила 6,4%. Среди пациенток с неблагоприятными исходами ИЦН была выявлена у 3,9% пациенток. При благоприятном исходе беременности частота ИЦН составила 7,4%. В двух подгруппах пациенток с благоприятными исходами беременности частота ИЦН соста-

вила 6,8% (5 пациенток из 73, родивших двух живых детей), и 8,2% (4 пациентки из 49, родивших одного живого ребенка). Статистически значимой зависимости между исходами беременности и частотой встречаемости данного осложнения выявлено не было. Средняя длина шейки матки в 20–24 недели беременности по результатам исследования была сопоставима у пациенток с благоприятными и неблагоприятными исходами беременности.

Анемия беременных в общей выборке развилась у 15 из 173 (8,7%) пациенток, в группах различия не обнаружены. Также нами не было выявлено достоверных различий в частоте преэклампсии у пациенток с различными исходами беременности (при неблагоприятных исходах – 5,9%, при рождении одного живого ребенка – 4,0%, при рождении двух живых детей – 2,7%).

Определенный вклад в перинатальные исходы вносит синдром задержки роста одного из плодов (селективная ЗРП). В настоящем исследовании (без учета исхода беременности) селективную ЗРП диагностировали у 41 (23,7%) пациентки, что вдвое выше, чем при одноплодной беременности. Наиболее неблагоприятный 3-й доплерометрический тип (интермиттирующий кровоток в артерии пуповины) был выявлен только у 2 (1,2%) пациенток. 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) ($p > 0,05$). Мы обнаружили, что ЗРП встречается чаще среди пациенток с благоприятными исходами беременности при СФФТ. Это явление трудно однозначно объяснить, оно требует дальнейших исследований.

Частота оболочечного прикрепления пуповины составила 20,8% (36 из 173 пациенток), значимо не отличалось в группах с благоприятными и неблагоприятными исходами беременности.

Синдром анемии-полицитемии (САП) после коагуляции анастомозов связан с сохранением мелких, часто невидимых глазу анастомозов между плодами, которые активизируются после инактивации крупных анастомозов и с увели-

чением срока гестации. В нашей работе почти все наблюдения с САП были диагностированы после ФЛКА, что указывает на их ятрогенное происхождение. В трех наблюдениях 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. Всего ятрогенный САП был обнаружен у 8,6% пациенток, в том числе у 3 пациенток с неблагоприятным исходом.

Особое внимание было уделено расположению плаценты. В 52,6% наблюдений (91 пациентка) плацента располагалась преимущественно на передней стенке матки, в 47,4% (82 пациентки) – преимущественно на задней стенке матки. 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 двух детей – только в 25,6% случаев. Локализация плаценты на передней стенке матки – фактор, нередко приводящий к интраоперационным техническим трудностям при проведении ФЛКА, что снижает эффективность оперативного вмешательства.

При сравнении срока гестации, в 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 $19,68 \pm 2,4$ недель гестации), различия были невелики, строгого уровня статистической значимости достигнуто не было ($p = 0,075$), что, возможно, объясняется недостаточным размером выборки. 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 (Косовцова Н. В. и др., 2017; Sago Haruhiko и др., 2018). По мнению Dan V. Valsky и соавторов, выполнение ФЛКА возможно и в более поздние сроки: в 26–28 недель

(Valsky Dan V. и др., 2012). По нашим данным наиболее оптимально проведения ФЛКА в сроки до 20 недель беременности.

Влияние стадии СФФТ на 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. 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 22,0% (19 пациенток из 86), на III стадии – 35,9% (28 пациенток из 78), на IV стадии – 44,4% (4 пациентки из 9). Доля благоприятных исходов у пациенток с одним выжившим ребенком из двойни при проведении ФЛКА на II стадии по Quintero составила 51,0% (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 1).

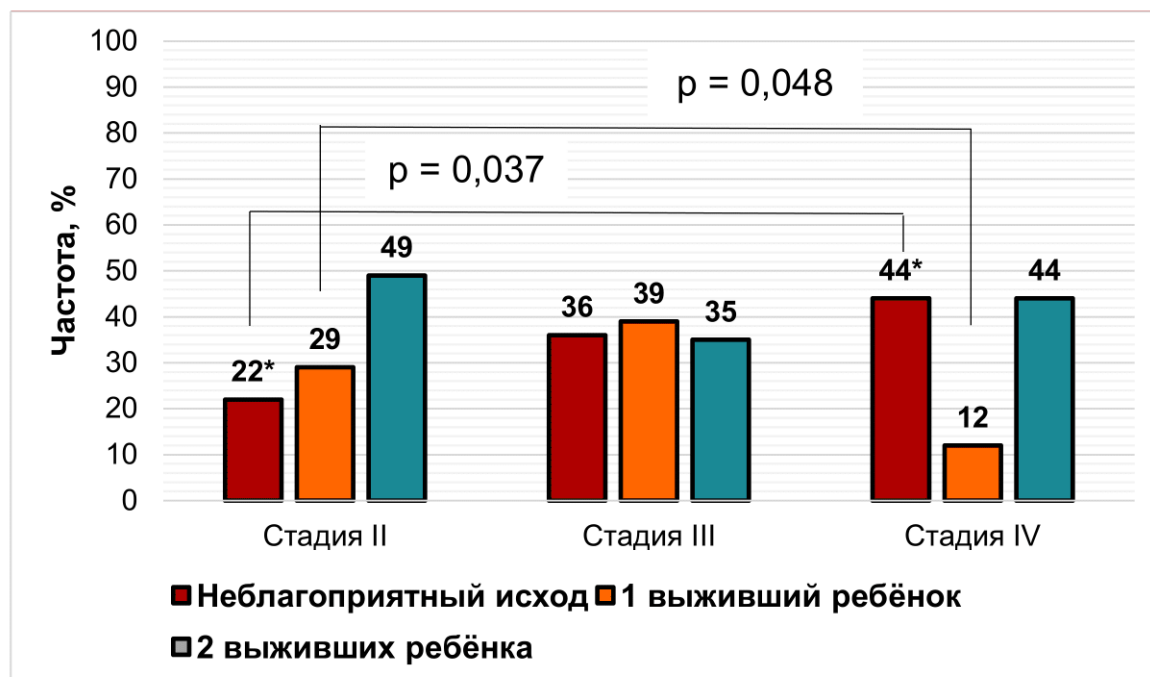


Рисунок 1 – Стадия СФФТ и исход беременности

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. Не было выявлено статистически значимой разницы между количеством крупных анастомозов на разных стадиях ($p > 0,05$). Стадия СФФТ во многом зависит от числа анастомозов. 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. При II стадии СФФТ число крупных анастомозов 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. Однако не было выявлено статистически значимой разницы между количеством крупных анастомозов на разных стадиях ($p > 0,05$).

Методики выполнения ФЛКА и исходы беременности. Из 173 пациенток у 40 (23,1%) была выполнена неселективная ФЛКА, у 104 (60,1%) – селективная ФЛКА, у 29 (16,8%) – ФЛКА по методике Соломон. В результате анализа исходов беременности у пациенток с МХБА, осложненной СФФТ, в зависимости от техники выполнения ФЛКА были выявлены статистически значимые различия. Частота благоприятных исходов 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, $p < 0,05$) (Рисунок 2).

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

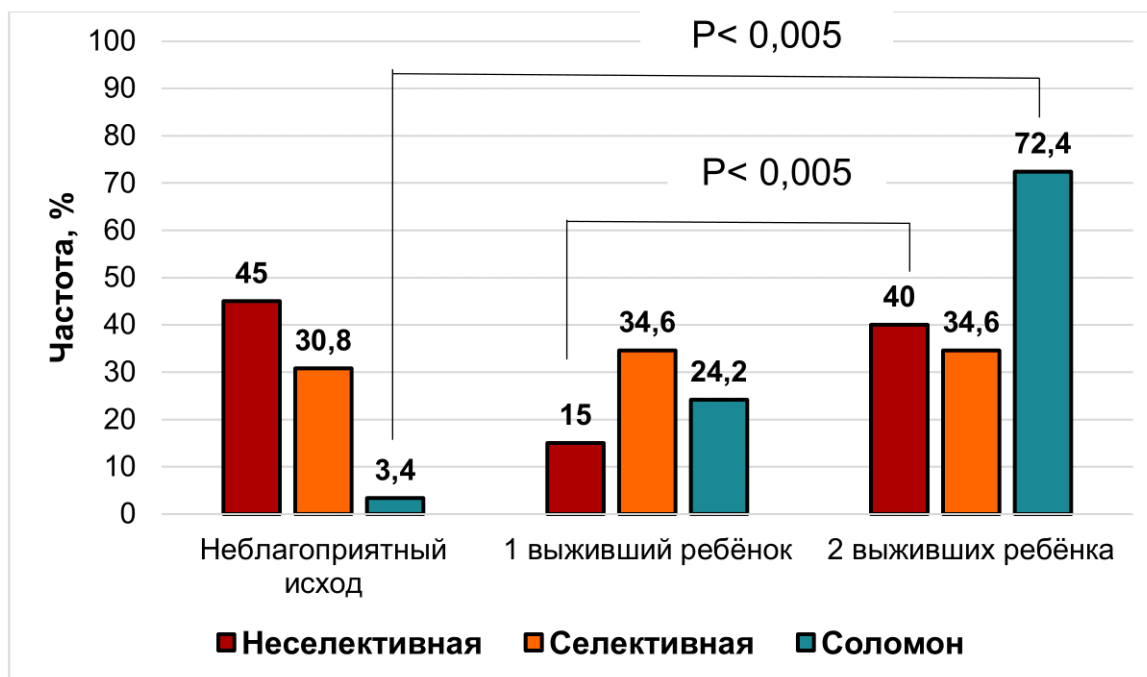


Рисунок 2 – Методика ФЛКА и исходы беременностей

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 минут против 30,7 минут, соответственно, $p < 0,05$). 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 ($p < 0,05$). Септотомия (рассечение межплодовой перегородки) была отмечена в 11,6% наблюдений (20 пациенток), что не зависело от техники операции.

Эффективность и методики ФЛКА с 2005 года по 2018 год. По мере приобретения опыта проведения ФЛКА четко прослеживается уменьшение частоты неблагоприятных исходов и увеличение частоты благоприятных исходов со временем ($p = 0,04$, критерий хи-квадрат). С 2005 года по 2009 год доля благоприят-

ных исходов составляла 52,4%, с 2010 года по 2014 год – 67,9%, с 2015 года по 2018 год – 79,4%. Со временем значительно упала доля неселективных ФЛКА и увеличилась доля операций по методике Соломон. Встречаемость ятрогенного САП после операции была максимальной в 2010–2014 годах и снизилась в 2015–2018 годах. 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 гг. выросла в среднем с 70% до 88%, а частота выживаемости двух детей – с 50% до 69% (Sago Haruhiko et al., 2018).

Прогнозирование исходов беременности при СФФТ. С помощью логистической регрессии было выявлено 4 значимых предиктора благоприятного исхода беременности при СФФТ: 1-2-я стадия СФФТ (ОШ = 0,41 для более тяжелых стадий), расположение плаценты на задней стенке матки плаценты (ОШ = 0,3 для переднего расположения плаценты), срок гестации при выполнении ФЛКА более 20 недель (ОШ = 1,16), операция по методике Соломон (ОШ = 18,85). В ходе работы была произведена кросс-валидация регрессионной модели, сформулировано уравнение регрессии, которое можно использовать для практической стратификации рисков:

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

где $y = 0,57 - 1,24 \times \text{расположение_плаценты} + 0,14 \times \text{срок_гестации} - 0,87 \times \text{стадия_СФФТ} + 2,925$ («2,925» – тот член уравнения, который вводится только в том случае, если использовалась техника Соломон, так как техника операции – качественная величина). Расположение плаценты = 1, если «передняя стенка»; расположение плаценты = 0, если «задняя стенка»; стадия СФФТ = 1, если «3-я стадия»; Стадия СФФТ = 0, если «2-я стадия».

Регрессионная модель предсказывает правильный исход в 72,25% наблюдений, что является высоким показателем. По результатам проверки с помощью ROC-анализа показатель $AUC=0,765$, чувствительность – 44,26%, специфичность – 98%.

Предложенная формула, используемая в клинической практике, позволит четко прогнозировать исход беременности при СФФТ после лечения методом ФЛКА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные практические результаты позволяют сформулировать перспективы дальнейшей разработки темы диссертации: продолжить наблюдение за выжившими детьми после выполнения ФЛКА с целью оценки отдаленных послеоперационных исходов (прежде всего нейрокогнитивных нарушений и отклонений). Для получения более точной информации о влиянии различных клинических факторов на исходы МХБА-двойни, осложненной СФФТ целесообразно увеличить выборки пациенток с I и IV стадией СФФТ, которых недостаточно было в настоящем исследовании. Планируется оценить влияние экстрагенитальных заболеваний у беременных (например, гестационный сахарный диабет, гипертоническая болезнь, гестационная артериальная гипертензия и т.д.) на исходы МХБА-двойни после ФЛКА.

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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Суханова, Д. И. Синдром фето-фетальной трансфузии. Фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов / А. Е. Бугеренко, М. А. Курцер, Л. Г. Сичинава, Д. И. Суханова // **Акушерство и гинекология**. – 2016. – № 10. – С. 40–45.

2. Sukhanova, D Fetoscopic treatment of twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) / A. Bugerenco, L. Sichinava, D. Sukhanova, O. Panina. DOI 10.1515/jpm-2013-2003 // *Journal of Perinatal Medicine*. – Vol. 41, s. 1. — Germany: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, 2013.

3. Суханова, Д. И. «Методика Соломона при оперативном лечении синдрома фето-фетальной трансфузии» / А. Е. Бугеренко, Л. Н. Щербакова, Д. И. Суханова, Л. Г. Сичинава, О. Б. Панина. – DOI: 10.20953/1726-1678-2016-4-74-77// **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**, 2016. – Т. 15, № 4. – С. 74–77.

4. Суханова, Д. И. «Ангиоархитектоника плаценты при синдроме фето-фетальной трансфузии у беременных с монохориальной двойней. Перинатальные исходы» / А. Е. Бугеренко, Д. И. Суханова, О. Б. Панина, Л. Г. Сичинава, Я. С. Донченко. – DOI: 10.18565/aig.2019.5.63-69 // **Акушерство и гинекология**. – 2019. – № 5. – С. 63–69.

5. Суханова, Д. И. «Раннее нарушение целостности амниотической оболочки и синдром амниотических перетяжек: диагностика и тактика ведения беременности» / О. Л. Мальмберг, М. А. Курцер, А. Е. Бугеренко, А. В. Зверева, Д. И. Суханова. – DOI: 10.18565/aig.2020.10.148-155// **Акушерство и гинекология**. – 2020. – № 10. – С. 148–155.