

На правах рукописи

БУГЕРЕНКО АНДРЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва 2023

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Панина Ольга Борисовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Михайлов Антон Валерьевич

Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Родильный дом №17», главный врач

доктор медицинских наук

Костюков Кирилл Витальевич

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

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 исследования, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г 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, Москва, ул. Островитянова, д.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: <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Перед всеми промышленно развитыми странами в современном мире, в том числе и Российской Федерацией, остро стоит демографическая проблема. Многоплодная беременность с точки зрения акушера-гинеколога относится к беременности высокого риска. Количество неблагоприятных перинатальных исходов при двойне гораздо выше, чем при одноплодной беременности [Lewi L., 2008; Егорова, А.Т., 2015; Sun L., 2016; Сичинава Л.Г., 2020].

В дополнение к осложнениям беременности и родов при многоплодной беременности как таковой, имеются ещё и серьёзнейшие проблемы, связанные с типом хориальности. Течение монохориальной многоплодной беременности характеризуется развитием специфических осложнений, встречающихся только при данном типе плацентации, такими как синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ), синдром анемии-полицитемии (САП), синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП). Также редкой формой СФФТ является синдром обратной артериальной перфузии (СОАП). Без своевременного адекватного лечения перинатальные потери при данных специфических осложнениях монохориальной диамниотической (МХДА) двойни превышают 90%.

СФФТ является тяжелым специфическим осложнением беременности монохориальной двойней и наблюдается у 10-15% пациенток с монохориальной диамниотической двойней [Михайлов А.В., 2016; Башмакова Н.В., 2017]. В отсутствие должного лечения СФФТ ассоциирован с высокой частотой (более 90%) перинатальных потерь и существенным риском тяжелых неврологических нарушений у выживших детей [Косовцова Н.В., 2017; Gheorghe C.P., 2020]. В связи с этим исследования, направленные на совершенствование и оптимизацию подходов к хирургической внутриутробной коррекции СФФТ, являются чрезвычайно важным и актуальным для современного акушерства.

Основным различием между СФФТ и САП является изменение объема циркулирующей крови (ОЦК) при сохранении соотношения плазма/форменные элементы для СФФТ и наоборот, изменение соотношения плазма/форменные

элементы и сохранение ОЦК для САП [Lopriore E. 2015; Костюков К.В., 2016; Башмакова Н.В., 2017]. До настоящего времени остаются не выработанными однозначные подходы к выбору тактики ведения и лечения пациенток с МХДА двойней, осложненной САП.

ССЗРП наблюдается несколько чаще, чем СФФТ и осложняет течение 10-25% монохориальных беременностей [Gratacós E. 2007]. Патогенез данного осложнения связан с неравномерным распределением площади плаценты между близнецами [Доброхотова, Ю.Э., 2016; Костюков К.В., 2016; Groene S. G., 2018]. Определение оптимальной тактики при ССЗРП до сих пор остается актуальной задачей современного акушерства. Особенно важно выработать верный подход к ведению беременности при сочетании ССЗРП и СФФТ.

Несмотря на то, что СОАП наблюдается крайне редко, примерно 1 случай на 35000 родов, вопрос выбора тактики при наличии этого синдрома также является актуальным, так как СОАП характеризуется не только значительной долей неблагоприятных исходов в ситуации отсутствия хирургического лечения, но также высокой частотой развития тяжелого порока сердца у нормального плода [Pagani, G., 2016].

Таким образом, проблема совершенствования подходов к лечению и улучшения перинатальных исходов у пациенток с МХДА двойней, особенно при наличии специфических осложнений, до настоящего времени не решена, что требует проведения дальнейших исследований в этой области.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в литературе широко обсуждаются вопросы течения и исходов многоплодной беременности [Михайлов А.В., 2020; Saavedra M., 2020]. Давно отмечено, что применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличивает число многоплодных беременностей [Calhaz-Jorge C., 2012; Сичинава Л.Г., 2014; Калашников С.А., 2020]. В связи с этим достаточно распространенной практикой в программе ВРТ стал перенос единственного эмбриона [Тишкевич О.Л., 2016; Coutifaris C., 2016]. Однако монохориальная двойня как раз и возникает из одной оплодотворенной яйцеклетки, следовательно

ВРТ приводит к увеличению частоты именно монохориальной многоплодной беременности по сравнению с общепопуляционной [Wang M., 2022].

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

Актуальными научно-практическими направлениями на данный момент являются разработка алгоритма ведения МХДА двойни начиная с этапа ранней диагностики типа хориальности; уточнение показаний и противопоказаний к инвазивным методам лечения; совершенствование периоперационного обеспечения, в частности – решение вопроса о необходимости и возможности выполнения трансвагинального серкляжа перед фетоскопическим вмешательством; прогнозирование исходов хирургического лечения специфических осложнений в зависимости от различных факторов. На сегодняшний день недостаточно исследовано влияние особенностей динамики прогрессирования специфических осложнений на исход беременности. Мало изучены особенности ангиоархитектоники монохориальной плаценты при сочетании СФФТ и ССЗРП [Костюков К.В., 2019].

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

Цель исследования

Улучшить перинатальные исходы монохориальной диамниотической двойни за счет оптимизации предоперационной подготовки, выбора оптимального гестационного срока и методики внутриутробной хирургической коррекции

специфических осложнений, послеоперационной тактики, персонифицированного подхода к ведению беременности и родов.

Задачи исследования

1. Сравнить течение беременности и перинатальные исходы у пациенток с дихориальной и монохориальной диамниотической (в отсутствие специфических осложнений) двойней.

2. Уточнить влияние специфических осложнений монохориальной диамниотической двойни (синдрома фето-фетальной трансфузии, синдрома анемии-полицитемии, синдрома селективной задержки роста плода, синдрома обратной артериальной перфузии) на течение и исход беременности.

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

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

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

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

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

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

Научная новизна результатов диссертационной работы

На большом клиническом материале проанализированы течение и исходы беременности двойней в зависимости от типа хориальности, проведена комплексная оценка факторов, влияющих на материнские и фетальные осложнения. Определена частота и структура материнских осложнений в сравнении с дихориальной двойней. Оценен вклад специфических осложнений МХДА двойни в перинатальные потери. Доказано, что подавляющее число наблюдений неблагоприятных исходов МХДА беременности ассоциировано со специфическими осложнениями, наиболее значимыми из которых являются СФФТ и СОАП.

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

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

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

Впервые показано, что расположение плаценты на передней стенке матки является «условно-управляемым» фактором, влияющим на исход беременности.

Обоснована и подтверждена значимость таких факторов, как ранняя манифестация специфических осложнений и их быстрое прогрессирование, причем понятие «быстрое прогрессирование» определено впервые.

Отработан алгоритм предоперационного планирования у пациенток, нуждающихся в оперативном лечении специфических осложнений МХДА двойни. Показано, что длина шейки матки менее 25 мм требует рассмотрения вопроса о наложении циркулярного шва на шейку матки или установки акушерского пессария. Определено, что полное купирование симптомов угрозы прерывания беременности на протяжении не менее суток перед вмешательством снижает риск ранних послеоперационных осложнений.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе доказана необходимость персонализированного подхода к ведению пациенток с МХДА двойней. Выявлена бóльшая частота различных гестационных осложнений у пациенток с монохориальным типом плацентации по сравнению с дихориальным: железодефицитная анемия (ЖДА) в I-м триместре – 43,8% и 18,9%, соответственно, угроза прерывания беременности – 39,0% и 24,9%, перинатальные потери – 230‰ и 15‰, соответственно.

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

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

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

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

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

Методология и методы исследования

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

В работе были использованы клинико-инструментальные (ультразвуковая фетометрия и трансвагинальная цервикометрия, доплерометрия в системе мать-плацента-плод, кардиотокография, нейросонографическое исследование новорожденного), лабораторные (клинический анализ крови беременной и

новорожденного, параметры кислотно-основного состояния крови новорожденного) и статистические методы.

Методология исследования также включала оценку эффективности хирургических методов лечения специфических осложнений МХДА двойни (321 внутриматочное хирургическое вмешательство). Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины. Произведен отбор больных и статистическая обработка результатов. Проведена оценка отдаленных результатов развития родившихся детей с использованием инструментальных методов исследования и анкетирования. Все исследования были проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

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

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

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

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

6. ФЛКА является методом выбора для лечения тяжелой формы, прогрессирующего по стадиям спонтанного САП. Методика Соломон не

предотвращает полностью постфетоскопический САП, однако снижает вероятность его развития.

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

Степень достоверности результатов исследования

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

Апробация диссертации

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

(Сочи, 2021); XVI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2022).

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

Личный вклад автора

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

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности

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

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу Государственного бюджетного учреждения города Москвы ГKB №67 им. Л.А. Ворохобова, Клинического госпиталя MD GROUP (ООО «ХАВЕН», группа компаний «Мать и Дитя»), Клинического госпиталя «Лапино» (ООО «ХАВЕН», группа компаний «Мать и Дитя»).

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

Публикации

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

Объем и структура диссертации

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа выполнена за период с 2005-2020 гг, на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии Факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (зав. кафедрой – д.м.н., профессор, О.Б. Панина), расположенной на базе ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» (ЦПСИР) Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач – к.м.н. О.А. Латышкевич) и Клинического госпиталя MD GROUP (группа компаний «Мать и Дитя») (главный врач – Т.О. Нормантович).

Согласно поставленным цели и задачам были оценены течение и исходы беременности у 841 пациентки с МХДА двойней (1312 новорожденных). Для сравнения по таким параметрам, как неспецифические осложнения беременности,

срок родоразрешения, перинатальная заболеваемость и смертность, необходимость пребывания в отделении реанимации новорожденных, в процессе исследования в качестве контрольной использовалась группа из 2486 пациенток (4773 новорожденных) с ДХ двойней, родоразрешенных в ЦПСИР за тот же период времени. Хориальность определялась на основании данных УЗИ в первом триместре беременности.

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

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

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

Благоприятным исходом беременности считалось рождение хотя бы одного живого ребенка. Учитывались следующие параметры: неспецифические и специфические осложнения течения беременности, срок завершения беременности, метод родоразрешения, число живорожденных, состояние новорожденных и необходимость в их лечении в отделении интенсивной терапии, состояние детей на втором этапе выхаживания.

На первом этапе исследования оценивалось влияние типа хориальности в перинатальные исходы беременности двойней. Вторым этапом был проведен анализ вклада каждого из специфических осложнений МХДА двойни в перинатальные потери. Следующим этапом работы стала разработка пред-, интра- и послеоперационной тактики ведения пациенток с различными специфическими осложнениями МХДА двойни. На завершающем этапе были разработаны алгоритмы ведения пациенток с МХДА двойней.

Возраст обследованных пациенток в группе исследования колебался от 19 до 39 лет и в среднем составил у первородящих $26,4 \pm 5,8$ года, у повторнородящих - $33,4 \pm 5,2$ года. У пациенток с дихориальной двойней возраст колебался от 20 до 38 лет и в среднем составил $28,4 \pm 5,8$ года у первородящих и $35,4 \pm 5,2$ года у

повторнородящих. В анамнезе у пациенток вне зависимости от хориальности было от 0 до 5 родов до настоящего наблюдения. У 107 (12,7%) пациенток группы исследования и 571 (22,9%) с дихориальной двойней беременность наступила с применением ВРТ.

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

Основная группа исследованных пациенток с МХДА двойней была разделена на подгруппы в зависимости от наличия и характера специфических осложнений. Беременность не сопровождалась специфическими осложнениями у 451 (53,6%) пациентки. Из 390 (46,4%) пациенток с наличием специфических осложнений: СФФТ наблюдалось у 306 (36,4%), причем у 77 (9,1%) СФФТ сочеталось с ССЗРП. Синдром селективной задержки роста плода отмечен у 39 (4,6%) беременных с МХДА двойней, СОАП – у 36 (4,3%), САП – у 9 (1,1%).

Хирургическое лечение предлагалось пациенткам в следующих ситуациях: гемодинамически значимый вариант СОАП, СФФТ со II по IV стадии включительно, прогрессирующий до II и более стадии САП. При сочетании ССЗРП с СФФТ даже I стадии пациентке предлагалась ФЛКА. В качестве хирургического лечения применялись: ФЛКА (всего 239 операций), серийное амниодренирование (46), коагуляция сосудов пуповины под фетоскопическим (25) или УЗ-контролем (11).

Для выполнения статистических расчетов использовались пакеты прикладных программ MS Excel и MedCalc. По ангиоархитектонике полученные данные были проанализированы с помощью программы GraphPad.

Данные описательной статистики представлены в виде средних $\pm$ стандартное отклонение независимо от типа распределения данных. Для сравнения категориальных данных использовался критерий χ^2 , также подсчитывались отношения шансов наступления интересующих исходов. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Многоплодная беременность давно и бесспорно отнесена к беременности высокого риска. По сравнению с одноплодной беременностью любая многоплодная характеризуется гораздо большим количеством как материнских и фетальных осложнений, так и неблагоприятных исходов беременности в целом [Vayssière С. 2011, Егорова А.Т. 2015, Айтов Н.В. 2016]. С учетом этого факта, прежде всего нами были сопоставлены исходы беременности двойней в зависимости от типа плацентации (Рисунок 1).

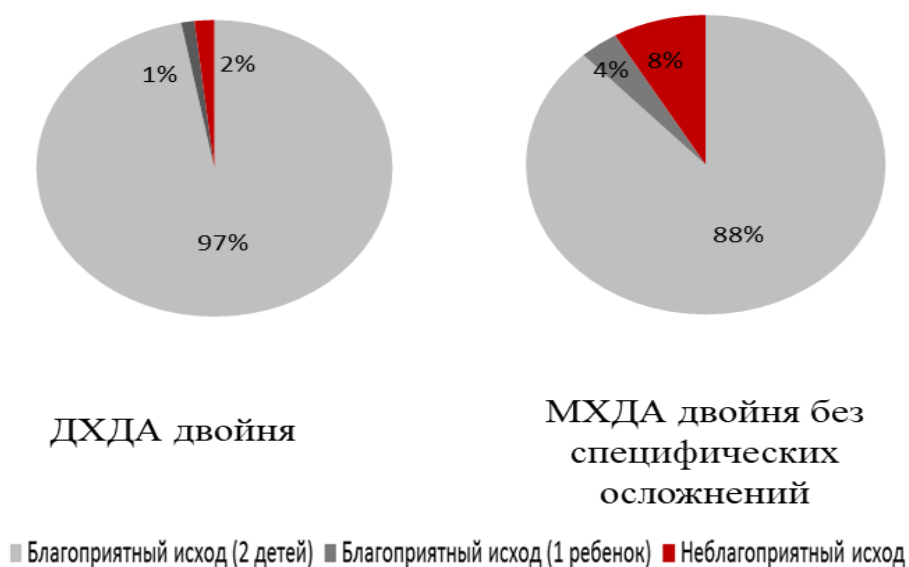


Рисунок 1 – Исходы беременности при разных типах плацентации

Было выявлено, что доля неблагоприятных исходов (отсутствие живых новорожденных) в 4 раза выше при МХДА двойне, чем при дихориальной – 2,1% и 8,3% соответственно. Наличие специфических осложнений МХДА беременности приводило более чем к двукратному увеличению доли неблагоприятных исходов (Рисунок 2).

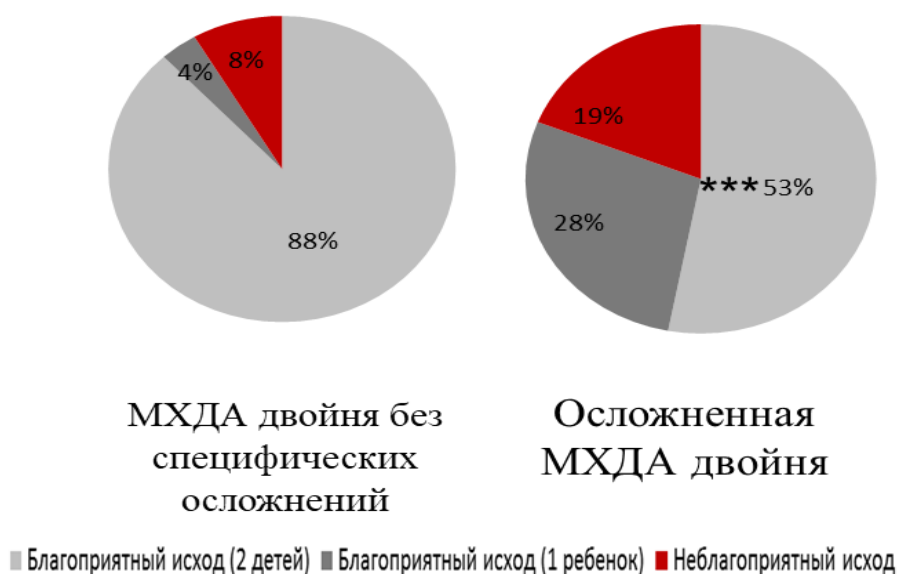


Рисунок 2 – Исходы беременности при наличии специфических осложнений

Примечание: *** - $p < 0,001$, критерий χ^2 для рождения двух живых детей

У пациенток со специфическими осложнениями МХДА двойни также была выявлена значимо более низкая частота рождения двух живых детей (53,5% против 88,2% в отсутствии специфических осложнений).

Помимо оценки исходов в целом, мы также провели анализ характера неспецифических осложнений и частоты их встречаемости у пациенток в зависимости от типа плацентации, и закономерно получили данные о значимо большем количестве неспецифических осложнений при монохориальной двойне. В первом триместре значимо чаще при монохориальном типе плацентации в сравнении с дихориальным отмечались практически все неспецифические осложнения: токсикоз (40,1% против 27,9%), угроза прерывания беременности и начавшийся выкидыш (37,0% против 24,9%), анемия беременных (43,8% против 18,9%). Это в целом согласуется с данными многочисленных исследований [Висайтова М.Б., 2009; Sueters M., 2014; Сичинава Л.Г., 2014; Witteveen T., 2016].

Железодефицитная анемия оказалась осложнением, сопровождающим беременных с МХДА двойней и специфическими осложнениями на протяжении всего срока гестации; при этом значимо большим в данной группе было не только абсолютное число наблюдений анемии, но и степень ее тяжести была выше. Из всех

пациенток с МХДА двойней доля пациенток с анемией средней и тяжелой степени (56,1%) была наивысшей именно среди тех, беременность которых сопровождалась специфическими осложнениями. Особенно ярко эта тенденция проявилась у пациенток с СФФТ – подавляющее число (257 из 306 – 84,1%) из пациенток с этим специфическим осложнением страдало от анемии беременных и требовало проведения антианемической терапии.

Подтвердив полученными данными постулат о том, что основной вклад в неблагоприятные исходы МХДА беременности вносят именно специфические осложнения, мы проанализировали с этой точки зрения каждый отдельный вид осложнений: СФФТ, СОАП, ССЗРП и САП. Неблагоприятные исходы наиболее часто отмечались у пациенток с СОАП и СФФТ (Таблица 1).

Таблица 1 – Исходы беременности при различных типах специфических осложнений МХДА двойни

Исход беременности	СФФТ n =306	СОАП n=36	ССЗРП n=39	САП n =9
2 живорожденных, n (%)	149 (48,7%)	-	28 (71,8%)	7 (77,8%)
1 живорожденный, n (%)	79 (25,8%)	23 (63,9%)	9 (23,1%)	1 (11,1%)
Неблагоприятный исход, n (%)	78 (25,5%)	13 (36,1%)	2 (5,1%)	1 (11,1%)

Несмотря на то, что наибольшая доля (36,1%) неблагоприятных исходов сопровождала СОАП, в абсолютном числовом значении (78 пациенток) лидировал СФФТ. Поэтому наиболее пристальное внимание мы в дальнейшем уделили именно этому трансфузионному осложнению. Многие авторы ранее отмечали ведущую роль СФФТ в количестве перинатальных потерь при МХДА двойне [Михайлов А.В. 2017; Косовцова Н.В. 2019; Костюков К.В. 2020; Di Mascio D., et al., 2020].

По данным многих авторов [Mosquera C., 2012; Akkermans J.P., 2015; Косовцова Н.В., 2017; Михайлов А.В., 2017], на успешное завершение беременности, осложненной СФФТ, после выполнения ФЛКА влияние оказывают следующие факторы: стадия СФФТ по Quintero, срок гестации на момент оперативного вмешательства, расположение плаценты, методика выполнения

фетоскопии. Всю совокупность факторов, способных повлиять на исход беременности после выполнения фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов у пациенток с МХДА двойней, осложнившейся СФФТ, мы рассматривали как по отдельности, так и в различных сочетаниях.

Общепринятым в мировой практике считается применение ФЛКА при стадии от II до IV по Quintero и на сроках гестации от 16 до 26 недель [Quintero R.A., 1999; Михайлов А.В., 2017]. Оперативное лечение при первой стадии СФФТ, а также в 26-28 недель беременности не является общепризнанным [O'Donoghue K., 2007; Stirnemann J., 2021]. Полученные нами данные о стадии СФФТ и сроке гестации на момент оперативного вмешательства представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Стадия СФФТ и срок гестации на момент выполнения ФЛКА

Срок беременности (нед.)	Стадия СФФТ по Quintero			Итого
	II	III	IV	
13-15	2	1	-	3
16	9	6	1	16
17	11	6	2	19
18	22	7	1	30
19	11	15	1	27
20	21	14	1	36
21	13	17	3	33
22	14	12	1	27
23	13	8	4	25
24	7	6	-	13
25	2	3	2	7
Всего	125	95	16	236

Как видно из представленных данных, подавляющее количество (178 – 75,4%) операций было выполнено при сроке гестации от 18 до 23 недель. Значимого отличия между количеством наблюдений II и III стадий не отмечено (124 и 95 наблюдений), в отличие от IV стадии, доля которой составила 6,8% от общего числа вмешательств.

При анализе исходов беременности после ФЛКА нами было отмечено значимо большее число благоприятно завершившихся беременностей при сроке гестации на момент операции не менее 18 недель (Рисунок 3).

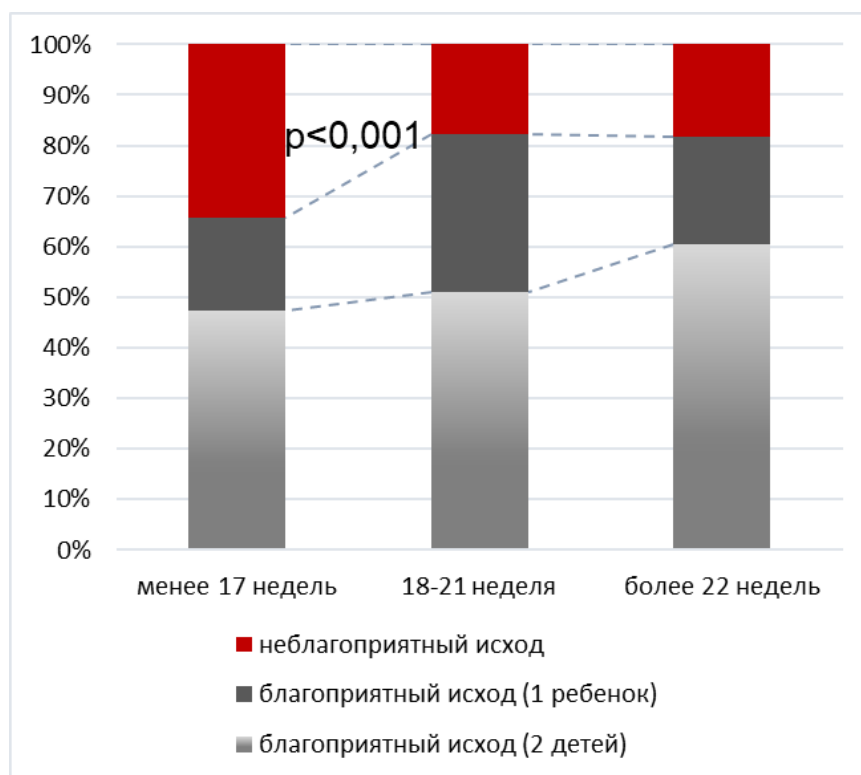


Рисунок 3 – Исходы беременности и срок гестации на момент ФЛКА

При сроке гестации 18 и более недель на момент фетоскопической операции было отмечено 38 (19,2%) неблагоприятно завершившихся беременностей, тогда как при выполнении ФЛКА до 17 недель включительно таких исходов выявлено 13 (34,2%). Этот результат в целом совпадает с данными многих исследователей [Pagani G., 2013; Павличенко М.В., 2017; Loh M., 2020]. Однако указанные этими же авторами данные о значимом отличии между исходами беременности при выполнении операции на II или III стадии нами достоверно подтверждены не были (Рисунок 4).

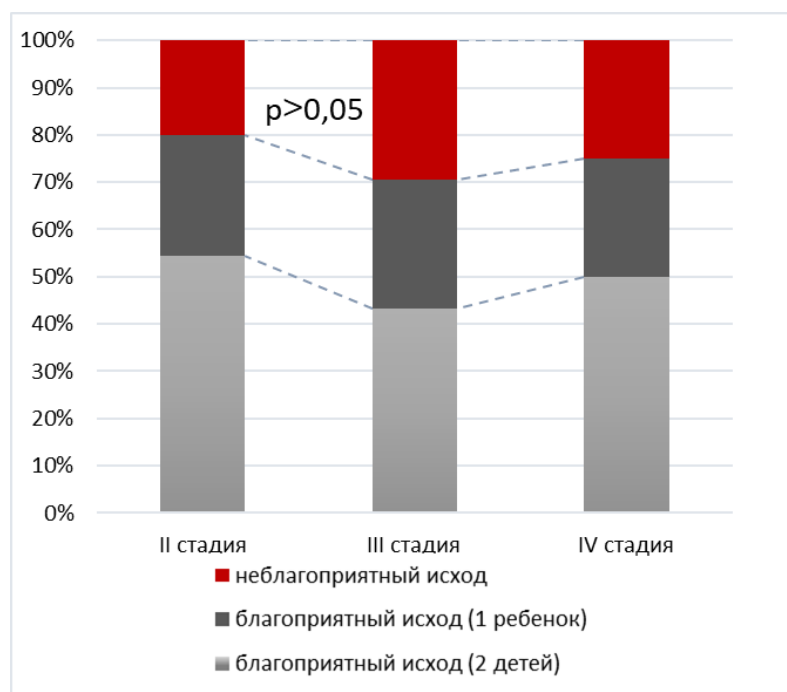


Рисунок 4 – Исход беременности и стадия СФФТ на момент ФЛКА.

Несмотря на то, что при II стадии СФФТ на момент проведения ФЛКА неблагоприятно завершилось 23 (18,5%) беременности, а при III стадии – 30 (31,5%) статистически значимого отличия между этими категориями выявлено не было ($p>0,05$). Небольшое количество наблюдений IV стадии СФФТ (16 пациенток) не позволило достоверно сравнить ее с исходами при II и III стадиями, однако необходимо отметить, что более 2/3 (12 из 16) беременностей, осложнившихся IV стадией СФФТ, завершились благоприятно рождением хотя-бы одного живого ребенка.

Нами так же, как и другими авторами [Quintero R.A., 2010; Knijnenburg P.J.C., 2019; Костюков К.В., 2020], доказано, что расположение плаценты на передней стенке матки является фактором, ухудшающим прогноз благоприятного исхода беременности (Рисунок 5).

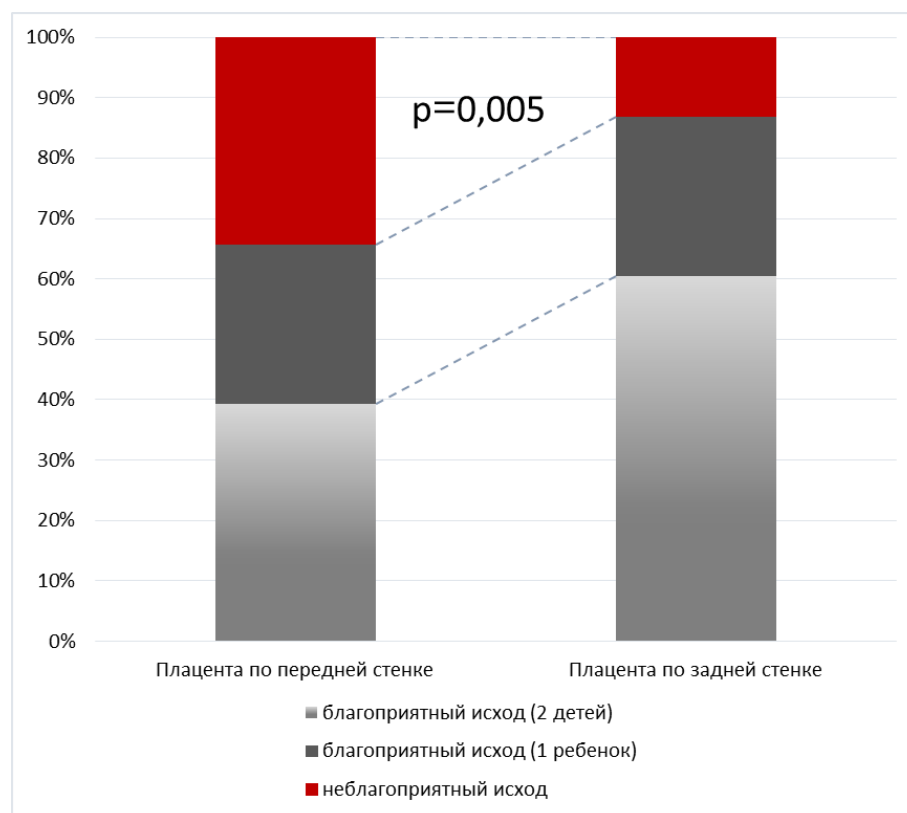


Рисунок 5 – Исходы беременности после ФЛКА и расположение плаценты

При расположении плаценты на передней стенке матки общее число неблагоприятных исходов беременности после проведения ФЛКА составило 42 (34,4%), тогда как при локализации плаценты на задней стенке таких исходов наблюдалось всего 15 (13,1%).

При добавлении к параметрам анализа такого дополнительного фактора, как срок гестации на момент операции было выявлено, что начиная со срока беременности более 21 недели, число неблагоприятных исходов практически не отличается у пациенток с передним и задним расположением плаценты (Рисунок 6).

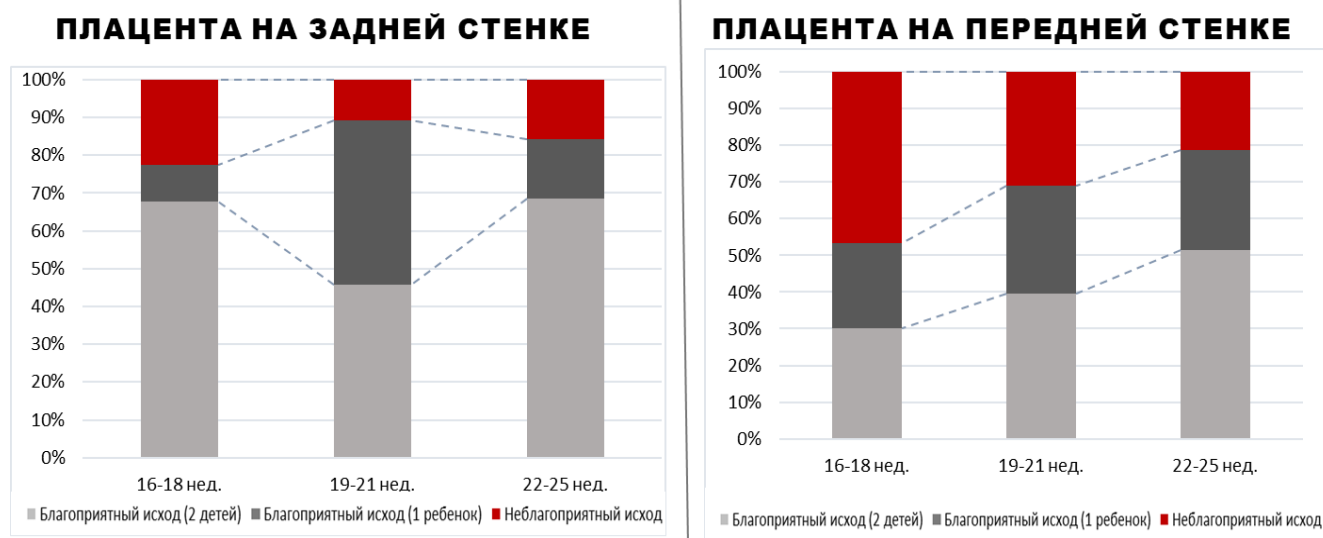


Рисунок 6 – Исходы беременности в зависимости от расположения плаценты и срока гестации на момент ФЛКА

Как видно из данных, представленных на Рисунке 6, если срок беременности на момент ФЛКА был менее 18 недель, то доля неблагоприятных исходов составляла 28,7% при расположении плаценты на передней стенке матки и 9,6% - на задней. Начиная с 19 недель гестации, доля неблагоприятных исходов значительно не различалась – 6,5% и 3,5% соответственно.

В процессе исследования мы столкнулись с необходимостью гораздо более детализированного анализа влияния на исход беременности после проведения ФЛКА таких параметров, как ангиоархитектоника монохориальной плаценты и анатомо-топографические особенности внутриматочного пространства. К анатомо-топографическим особенностям, помимо локализации плаценты на передней стенке матки, мы отнесли взаиморасположение плодов и расположение их относительно оси матки, а также ход амниотической перегородки и локализацию по отношению к ней сосудистого экватора. Под ангиоархитектоникой мы понимали собирательный термин, включающий в себя четыре параметра: характер анастомозов, их диаметр, а также тип прикрепления и расстояние между пуповинами.

Ранее уже была показана роль артериовенозных (АВ) анастомозов большого диаметра в возникновении дисбаланса кровообмена между плодами, являющегося основным патогенетическим механизмом возникновения СФФТ [Umrig A., 2002; Костюков К.В., 2016; Konno H., 2019]. Нами также был подтвержден этот факт, так как в 266 из 282 (94,3%) исследованных плацент при МХДА беременности, осложнившейся СФФТ, имелся хотя-бы один крупный АВ анастомоз. Однако в ситуации, когда точки прикрепления обеих пуповин располагались эксцентрично (краевое/оболочечное прикрепление), для возникновения СФФТ было достаточно наличия двух и более однонаправленных АВ анастомозов небольшого диаметра даже при отсутствии крупного АВ анастомоза. Таких наблюдений возникновения СФФТ при отсутствии крупных АВ анастомозов было всего 16 (5,6%). Характерными особенностями течения СФФТ у данных 16 пациенток являлись: поздняя манифестация (позже 21 недели) и медленное прогрессирование синдрома по стадиям. Ключевой особенностью являлось именно эксцентричное прикрепление обеих пуповин, так как при краевом/оболочечном расположении только пуповины донора у 77 пациенток привело к сочетанию СФФТ с синдромом селективной задержки роста плода (ССЗРП). Эти 77 наблюдений были проанализированы отдельно в сравнении с пациентками, у которых наблюдалось только СФФТ. Ожидается, сочетание двух синдромов приводило к значимо большему числу перинатальных потерь (Рисунок 7), что отмечалось в отдельных исследованиях ранее [Groene S.G., 2019].

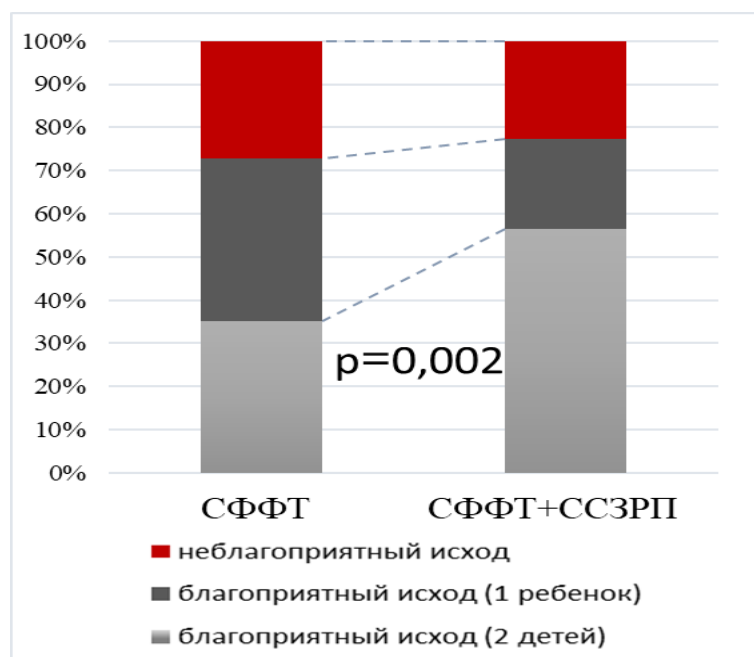


Рисунок 7 – Исходы беременности после ФЛКА у пациенток с СФФТ при сочетании с ССЗРП

Особенно часто при сочетании двух синдромов наблюдалась гибель плода – донора (32,5%), тогда как при СФФТ без сопутствующего ССЗРП донор погибал в 5,0% наблюдений. Это можно объяснить тем, что исходно небольшая площадь плаценты, питающая донора при сочетании СФФТ и ССЗРП, после коагуляции анастомозов еще больше сокращалась. Для предотвращения этого явления нами была разработана и с 2017 года применялась модифицированная методика, предполагающая коагуляцию только анастомозирующего сосуда со стороны плода-реципиента, что позволило сохранять фетоплацентарное кровообращение плода-донора в прежнем объеме. Применение этой методики у 15 пациенток привело к рождению двух живых детей в 12 (80,0%) наблюдениях.

В процессе исследования нами было введено такое понятие, как «скорость прогрессирования СФФТ». Необходимость такого подхода возникла после наработки хирургического опыта проведения первых 30 операций. Было показано, что приобретение первичного хирургического опыта завершается после выполнения от 30 до 50 однотипных вмешательств [Deprest J.A., 2010; Абрамян

М.А., 2013; Гладкова К.А., 2020]. При анализе исходов беременности после ФЛКА без учета первых 30 операций было отмечено, что результаты, как в раннем послеоперационном периоде, так и исходы беременности в целом были лучше у тех пациенток, у которых за неделю наблюдения не отмечалось увеличения стадийности СФФТ (Таблица 3).

Таблица 3 – Скорость прогрессирования СФФТ и выживаемость детей

Характер прогрессирования СФФТ	Пациенток n=53	Неблагоприятный исход, n (%)	Благоприятный исход	
			1 ребенок, n (%)	2 детей, n (%)
Отсутствие прогрессирования	21	1 (4,8%) *	-	20 (95,2%)
Медленное (стадия за 3 недели)	4	-	1 (25,0%)	3 (75,0%)
Умеренное (стадия за 2 недели)	23	5 (21,7%) *	3 (13,7%)	15 (65,3%)
Быстрое (стадия за неделю)	5	3 (60,0%) *	1 (20%)	1 (20%)

Примечание: * - $p < 0,01$, критерий χ^2 при сравнении доли неблагоприятных исходов

Как видно из данных, представленных в Таблице 3, у 53 пациенток, у которых СФФТ был выявлен на первой стадии, наиболее часто наблюдалось умеренное прогрессирование СФФТ. Применив данный критерий для анализа всей группы СФФТ, мы подтвердили неблагоприятное прогностическое значение «быстрого» (увеличение СФФТ на одну стадию за одну неделю) прогрессирования СФФТ по стадиям у 31 из 57 (54,4%) пациенток с неблагоприятными исходами беременности.

Подтвердив значимость скорости прогрессирования СФФТ, мы попытались соотнести выявленные особенности ангиоархитектоники монохориальной плаценты, ассоциированные с динамикой изменения стадии синдрома (Таблица 4).

Таблица 4 – Ангиоархитектоника плаценты и скорость прогрессирования СФФТ

Ангиоархитектоника плаценты	Умеренное прогрессирование СФФТ n=209	Быстрое прогрессирование СФФТ n=73
Краевое/оболочечное прикрепление пуповины, n (%)	52 (24,8%)	28 (38,3%) *
Общее число анастомозов менее 7, n (%)	113 (54,1%)	61 (83,5%) **
Крупный АВ анастомоз, n (%)	194 (92,8%)	72 (98,6%)
Крупный АА анастомоз, n (%)	12 (5,8%)	-
АВ только среднего диаметра, n (%)	6 (2,9%)	1 (1,4%)
АВ от реципиента к донору, n (%)	87 (41,6%)	-

Примечание: быстрое прогрессирование за 1 неделю на 1 стадию

* - $p < 0,05$, критерий χ^2 ** - $p < 0,001$, критерий χ^2 при сравнении по скорости прогрессирования

При анализе видеопротоколов операций и исследования плацент пациенток, у которых отмечалось «быстрое» прогрессирование СФФТ, были выявлены особенности ангиоархитектоники, а именно: отсутствие крупных артериоартериальных (АА) анастомозов, отсутствие АВ анастомозов от реципиента к донору, малое общее число анастомозов. Получив такой результат анализа, мы с большой долей вероятности можем утверждать, что крупные АА анастомозы не обладают абсолютной протективной способностью по отношению к возникновению СФФТ, однако полностью предотвращают «быстрое» прогрессирование синдрома, которое можно рассматривать как «тяжелое» течение СФФТ. Полученные нами данные, на наш взгляд, могут привнести в понимание роли АА анастомозов еще большую ясность, дополняя точку зрения других исследователей [Umur A., 2002; Tan T. Y.T., 2004; De Villiers S. F., 2012].

Как было указано выше, к анатомо-топографическим особенностям, помимо локализации плаценты на передней стенке матки, мы отнесли взаиморасположение плодов и расположение их относительно оси матки, а также ход амниотической перегородки и локализацию по отношению к ней сосудистого экватора. Все эти параметры влияют исключительно на степень сложности и наличие технических трудностей при проведении операции. Многими авторами показано, что наиболее частой причиной неблагоприятного исхода ФЛКА служит преждевременное

излитие околоплодных вод в раннем послеоперационном периоде [Quintero R.A., 2016; Li W.F., 2019; Костюков К.В., 2020]. Это происходит чаще всего при увеличении длительности операции. В свою очередь, количество времени, необходимое для выполнения вмешательства, напрямую зависит как раз от сложности и наличия технических трудностей. В нашем исследовании также из всех наблюдавшихся осложнений ФЛКА чаще всего отмечалось излитие околоплодных вод (Таблица 5).

Таблица 5 – Осложнения ФЛКА

Характер осложнения	Количество осложнений, n (%)	Из них привело к неблагоприятному исходу, n
Излитие околоплодных вод до 7 суток послеоперационного периода	31 (13,1)	24
Кровотечение из миометрия в точке введения фетоскопа	4 (1,6)	1
Повреждение плацентарного сосуда	2(0,8)	1
Преждевременная отслойка плаценты	4 (1,6)	3
Коллизия пуповин	3 (1,3)	-
Тромбоз сосудов плаценты	3 (1,3)	3
Хориоамнионит	3 (1,3)	3
Постлазерный синдром анемии - полицитемии	13 (5,5)	4

Следует отметить, что основное число наблюдений излития околоплодных вод отмечалось в первые годы исследования, что можно объяснить не только периодом приобретения хирургического опыта, но и в большей степени использованием на начальных этапах бестроакарного доступа в амниотическую полость, когда большая длительность операции и манипуляции фетоскопом приводили к отхождению амниотической оболочки от стенки матки в месте прокола вслед за движениями фетоскопа. Вследствие этого, в послеоперационном периоде даже кратковременный период повышения тонуса матки мог приводить к дальнейшему проникновению околоплодных вод между стенкой матки и амниотической оболочкой и их излитию. Троакарный доступ лишен этого

недостатка, так как движение фетоскопа происходит внутри троакара или гибкого интродюсера и не передается непосредственно на стенку матки.

Переход на троакарную методику доступа в амниотическую полость плода-реципиента позволил увеличить долю благоприятных исходов беременности после ФЛКА с 66,2% до 75,8%; последовавшая в 2015 году смена троакара на гибкий интродюсер не привела к такому значимому улучшению, однако увеличила шанс рождения живыми обоих плодов (Рисунок 8).

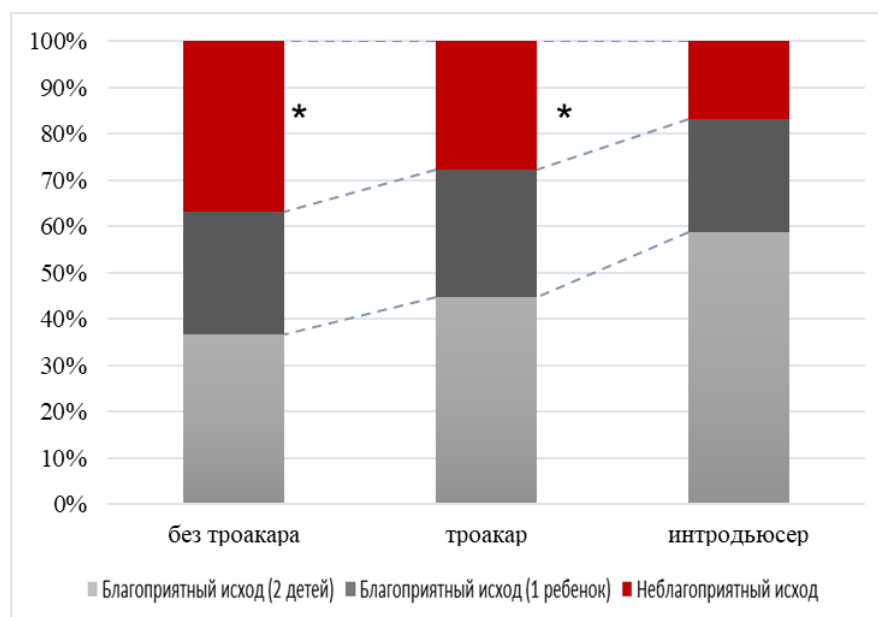


Рисунок 8 – Исходы беременности после ФЛКА и доступ в амниотическую полость.

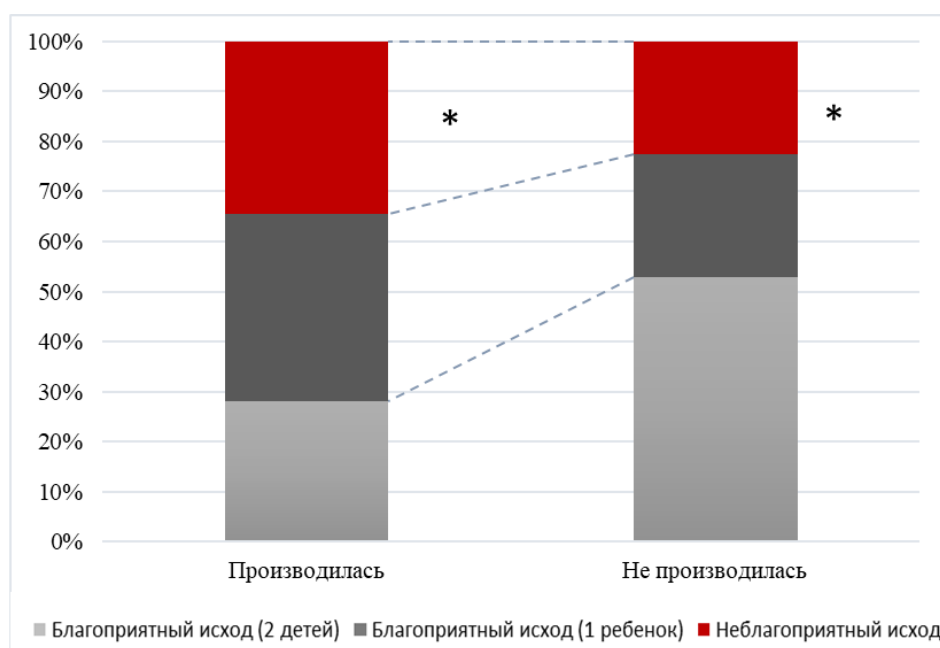
Примечание: * $p < 0,05$ критерий χ^2 при сравнении доли неблагоприятных исходов

Как следует из данных, представленных на рисунке 8, переход к применению гибкого интродюсера не смог значимо сократить долю неблагоприятных исходов (с 24,4% до 18,7%), однако в сочетании с моделью жесткого изогнутого фетоскопа и особенно при расположении плаценты на передней стенке повысил вероятность рождения обоих живых детей с 57,2% до 73,6%.

К анатомо-топографическим особенностям внутриматочного пространства, имеющим влияние на ход ФЛКА, как установлено в ходе данного исследования, можно отнести поперечное расположение плода-донора, находящегося одновременно ниже плода-реципиента. Вне зависимости от локализации плаценты

на передней или задней стенке матки такой вариант внутриматочной топографии часто сопровождается расположением зоны сосудистого экватора за амниотической перегородкой в амнионе плода-донора, что делает технически невозможной выполнение селективной коагуляции анастомозов без септотомии (перфорации амниотической перегородки).

При анализе влияния септотомии нами было установлено ее неблагоприятное влияние на общий исход беременности после ФЛКА (Рисунок 9).



Примечание: * $p=0,03$, критерий χ^2 при сравнении доли неблагоприятных исходов

Рисунок 9 – Исходы беременности после ФЛКА и септотомия

Согласно данным, представленным на рисунке 9, доля неблагоприятных исходов при септотомии в процессе ФЛКА составила 52,6%, тогда как у остальных пациенток после фетоскопии – 19,3%. Причиной перинатальных потерь после септотомии явились как преждевременное излитие вод в раннем послеоперационном периоде, так и коллизия пуповин. В литературе имеется единичное исследование, посвященное влиянию септотомии на исход беременности после ФЛКА [Li W.F., 2019].

Важнейшим аспектом любой хирургической практики, несомненно, является «периоперационное обеспечение», которое включает в себя предоперационное ведение, подготовку к операции и послеоперационное ведение. В своей работе мы также уделили этому большое внимание. Как было сказано выше, беременность у пациенток с МХДА двойней сопровождается с высокой частотой такими неспецифическими осложнениями, как угроза прерывания беременности, ИЦН и анемия беременных [Salomon L.J., 2009; Хамадьянов У.Р., 2014; Доброхотова Ю.Э., 2015; Ru Y., 2016]. На ранних этапах исследования мы наблюдали у 5 пациенток с длиной шейки матки менее 25 мм в раннем послеоперационном периоде неблагоприятные исходы в виде завершения беременности в первые сутки после вмешательства. При ретроспективном анализе было выявлено, что все эти пациентки имели в предоперационном периоде повышенный тонус матки и длину сомкнутой части шейки матки менее 25 мм по данным УЗИ. После получения этих данных мы применили 37 пациенток с ИЦН (длина сомкнутой части шейки матки 25 мм и менее) наложение циркулярного шва на шейку матки за 2-3 суток до фетоскопии. После проведения токолитической терапии всем 37 пациенткам была проведена ФЛКА. Течение раннего и отдаленного послеоперационного периода было неосложненным. Беременности у всех этих пациенток завершились не ранее 33 недель гестации рождением живых детей.

Таким образом, нами была четко определена возможность и целесообразность применения влагалищного серкляжа мерсисеновой лентой в качестве предоперационной подготовки перед выполнением ФЛКА при длине шейки матки менее 25 мм. Этот компонент был нами включен в алгоритм ведения пациенток с СФФТ, требующим оперативного лечения (Рисунок 10).

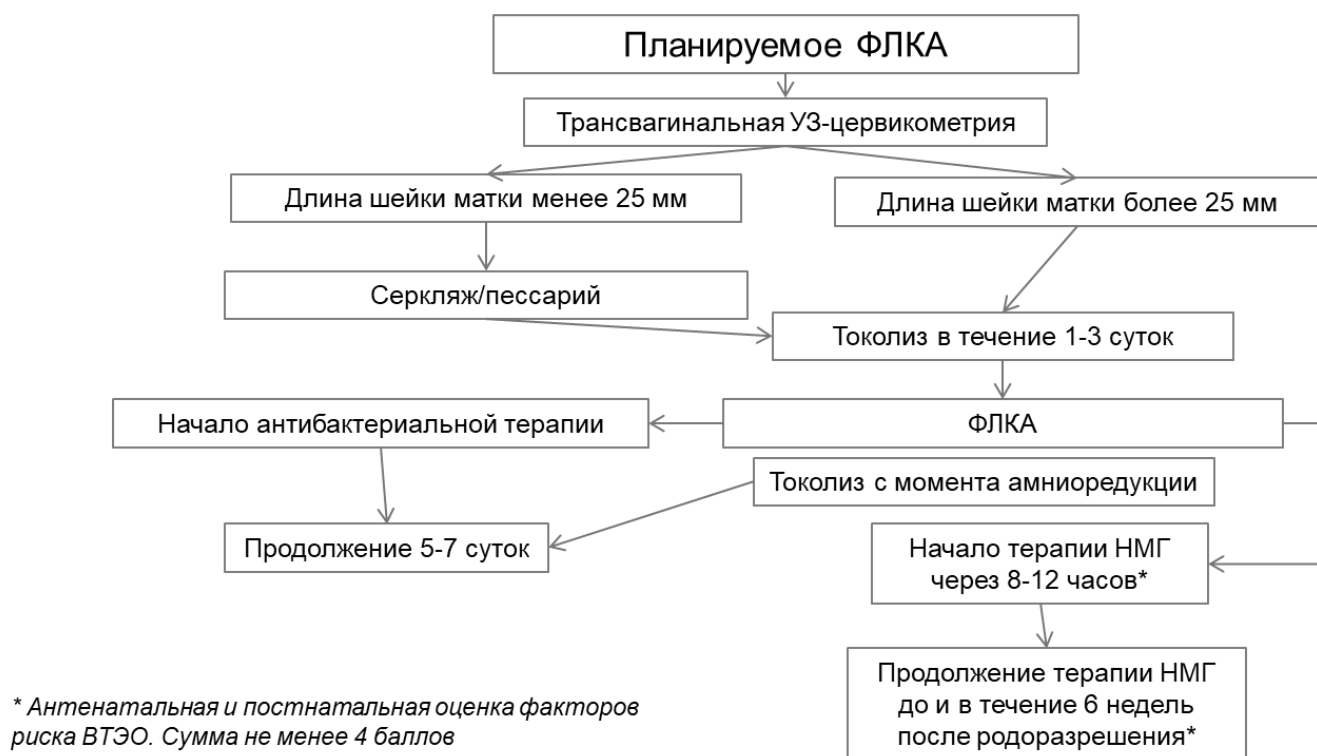


Рисунок 10 – Алгоритм периоперационного ведения пациенток, требующих ФЛКА

Нами установлен факт значимого падения уровня гемоглобина после инвазивных вмешательств, сопровождающихся амниоредукцией. Механизм этого явления до конца не изучен, хотя сам факт снижения показателей гемоглобин/гематокрит/альбумин в течение 1-2 суток после значительной по объему амниоредукции, отмечен некоторыми исследователями [Rustico M.A., 2012; Greimel P., 2019;]. Данный эффект массивной амниоредукции был выявлен нами в ситуации, когда значительное снижение гемоглобина/гематокрита у пациентки с объемом амниодренирования более 4000 мл привело к подозрению на внутрибрюшное кровотечение из места доступа и безуспешному поиску его источника. Дополнительно стоит отметить, что, несмотря на достаточно низкие показатели гемоглобина, гемодинамика пациентки не страдала. В последующем мы соотнесли показатели гемоглобин/гематокрит до и после ФЛКА с объемом амниоредукции. Полученная зависимость представлена на Рисунках 11 и 12.

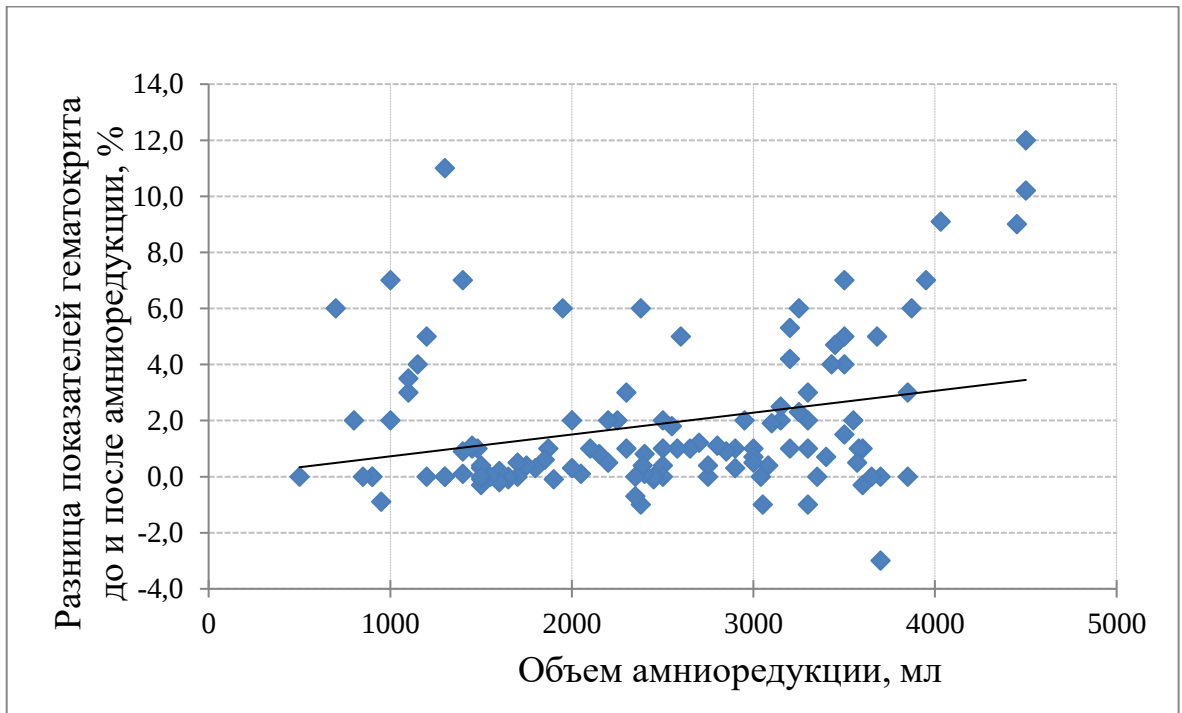


Рисунок 11 – Степень снижения гематокрита и объем амниодренирования

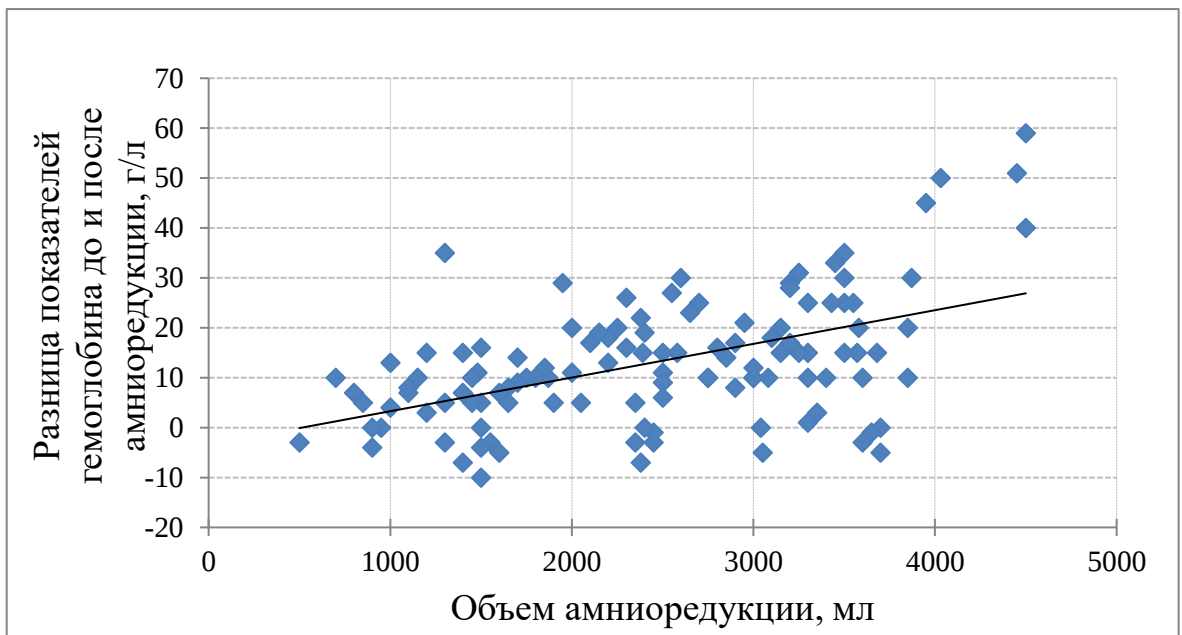


Рисунок 12 – Степень снижения гемоглобина и объем амниодренирования

Как видно из данных, представленных на Рисунках 11 и 12, величина снижения показателей в среднем демонстрировала практически линейную зависимость от величины амниоредукции и составляла в среднем для показателей гемоглобина 10 г/л, а гематокрита 3% на каждые 500 мл выведенных околоплодных

вод. Логичным будет предположить, что снижение внутриматочного давления после амниоредукции приводит к улучшению внутриматочной и внутриплацентарной перфузии, и, таким образом, к увеличению доли ОЦК и белковых компонентов крови, находящейся в каждый момент времени внутри матки, что на фоне инфузионной терапии приводит к гемодилюции, однако данный вопрос требует дальнейших исследований. Практическое значение данный аспект может иметь в виде рекомендации антианемической терапии как компонента предоперационной подготовки.

Несомненно, одним из основных моментов, влияющих на результат, является методика выполнения операции. В литературе описано три основных методики выполнения коагуляции сосудистых анастомозов у пациенток с МХДА двойней, осложненной СФФТ: неселективная, селективная и последовательная селективная [De Lia J.E., 1990; Ville Y., 1992; Quintero R.A., 1999; Quintero R.A., 2007]. В процессе нашего исследования мы также использовали все эти варианты. Первоначально нами применялась неселективная коагуляция всех сосудов, пересекающих амниотическую перегородку. Однако этот метод показал неудовлетворительные результаты (доля неблагоприятных исходов составила 50,5%), и от него быстро отказались, перейдя к селективной коагуляции. Данная методика предполагает коагуляцию исключительно сосудов, соединяющих обоих плодов, а сосуды, не дающие анастомозы, не коагулируются. Наилучшей из современных, на наш взгляд, является методика последовательной селективной коагуляции анастомозов [Quintero R., 2007]. Метод заключается в том, что коагуляция начинается с крупных АВ анастомозов, потом коагулируются анастомозы большого диаметра вне зависимости от их характера и заканчивается коагуляцией остальных анастомозов малого диаметра. Применение последовательной селективной коагуляции в нашем исследовании позволило не только обеспечить увеличение вероятности благоприятного исхода беременности в целом, но и повысить шанс на рождение двоих живых детей (Рисунок 13).

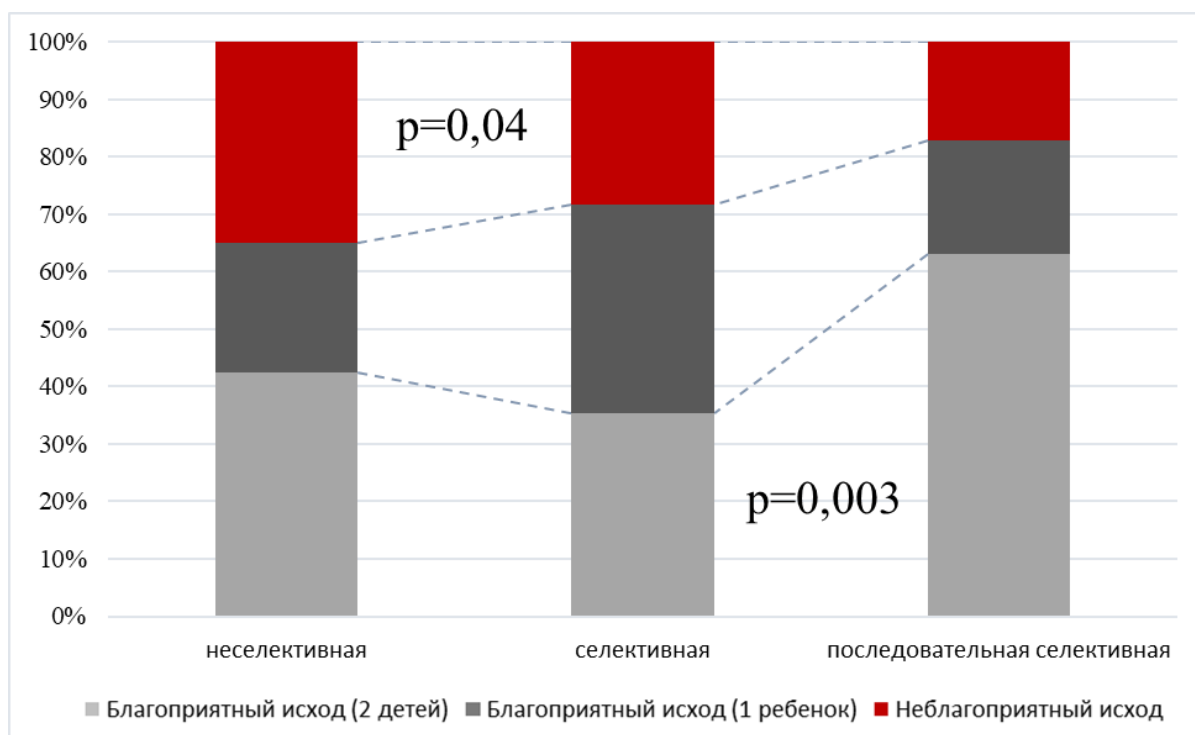


Рисунок 13 – Исходы беременности после ФЛКА и методика коагуляции анастомозов

Как видно из представленных на рисунке 13 данных, переход к методике селективной коагуляции позволил снизить долю неблагоприятных исходов с 34,6% до 27,1%. Применение последовательной селективной методики привело к дальнейшему уменьшению количества неблагоприятных исходов до 18,6%, а также к повышению вероятности рождения двоих живых детей с 35,2% до 63,7%.

До настоящего времени остается не решенным вопрос о необходимости применения методики «Соломон», заключающейся в дополнительной линейной коагуляции поверхности плаценты между точками коагулированных анастомозов [Chalouhi G.E., 2011]. Данная методика призвана предотвратить такое послеоперационное отдаленное осложнение, как синдром анемии-полицитемии, однако дискуссия о достоинствах и недостатках этой методики продолжается [Dhillon R.K., 2015; Akkermans J. 2016]. Quintero R., et al., 2019, показано, что технически правильно выполненная последовательная селективная коагуляция анастомозов не требует выполнения методики Соломон, так как дополнительное повреждение нормальной ткани плаценты, особенно при малом сроке гестации,

может привести к неблагоприятному исходу с одной стороны, а с другой стороны – не предотвращает на 100% синдром анемии-полицитемии. Мы использовали методику «Соломон» у 26 пациенток. Данные представлены на Рисунке 14.

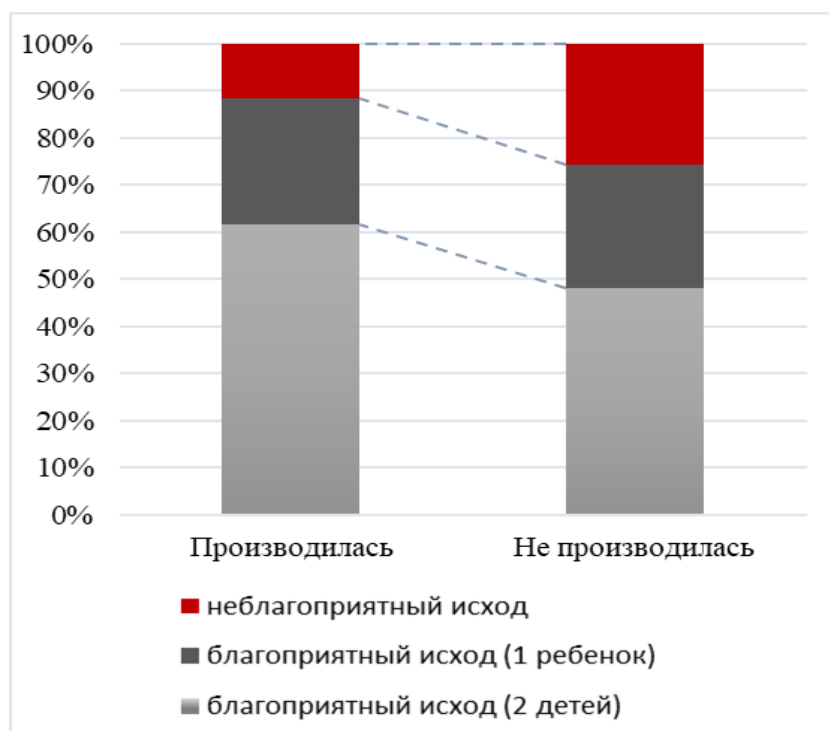


Рисунок 14 – Исходы беременности после ФЛКА и методики «Соломон»

Из 26 пациенток, которым была интраоперационно выполнена методика «Соломон» у 3 (11,5%) в течение первых суток наблюдалась внутриутробная гибель обоих плодов, причем все эти пациентки были прооперированы в срок гестации менее 18 недель. В дальнейшем мы отказались от выполнения данной методики, если срок беременности составлял менее 20 недель. Также у одной пациентки (3,8%) из 26 наблюдался постфетоскопический САП. Из тех 210 пациенток, которым не выполнялась методика «Соломон» данное осложнение возникло у 12 (5,7%). Учитывая отсутствие значимого эффекта от применения методики, мы считаем применение этого компонента ФЛКА, выполняемого по поводу СФФТ необязательным.

Учитывая все вышесказанное, одним из промежуточных итогов исследования явилось выделение групп факторов, влияющих на шанс благоприятного исхода в сторону повышения или понижения. Факторы, благоприятно и неблагоприятно влияющие на исход беременности, представлены на рисунке 15.

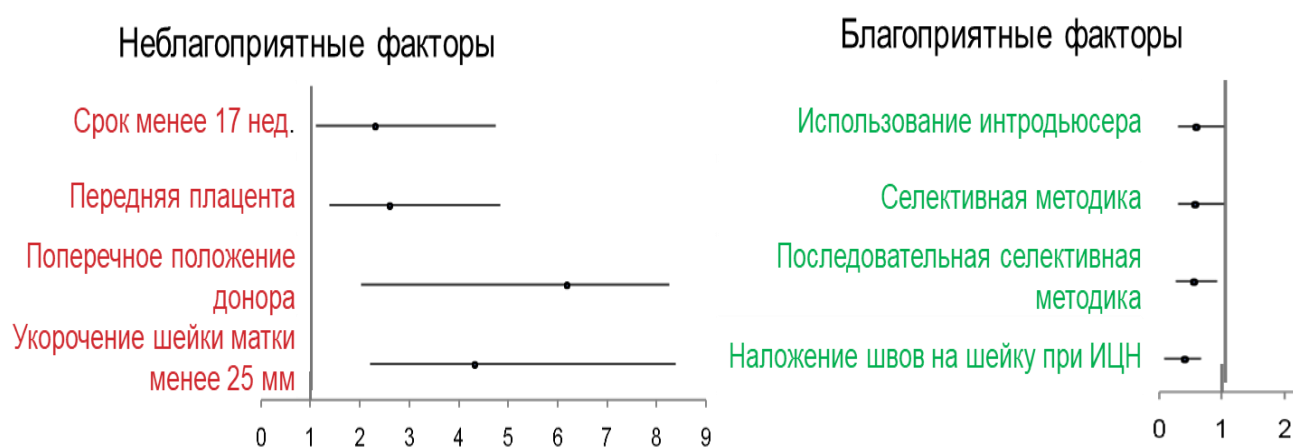


Рисунок 15 – Факторы, влияющие на прогноз исхода беременности после ФЛКА (отношение шансов и 95% ДИ)

Такие факторы как стадия СФФТ, методика «Соломон», септотомия, существенного влияния на шанс неблагоприятного исхода по нашим данным не оказывали, и были отнесены к нейтральным. Мы сгруппировали факторы по признаку их «управляемости». Под понятием «управляемость» подразумевалась возможность воздействовать на них с целью изменения или устранения. К «неуправляемым» факторам мы отнесли следующие: локализацию плаценты, характер и количество межплодовых сосудистых анастомозов; срок гестации на момент манифестации СФФТ и на момент выполнения ФЛКА; сочетание СФФТ и ССЗРП. В свою очередь, своевременную диагностику специфических осложнений, опыт операционной бригады, методику выполнения операции, периоперационное ведение и профилактику неспецифических осложнений течения беременности мы считали «управляемыми» факторами.

Как было нами показано, основные проблемы при переднем расположении плаценты, особенно на сроках гестации до 18 недель, заключаются в отсутствии «внеплацентарной» точки доступа или в ее крайне низком расположении. Это крайне затрудняет процесс операции и приводит не только к высокому риску подтекания/излития околоплодных вод, но и к высокой вероятности неполной коагуляции анастомозов, что в совокупности ведет к неблагоприятному исходу.

Оценив и проанализировав полученные данные, мы модифицировали подход не только к техническому исполнению ФЛКА при переднем расположении плаценты в виде использования гибкого интродюсера и жесткого изогнутого фетоскопа меньшего диаметра, но и к тактике ведения таких пациенток. Имея данные о том, что значимого отличия в исходах беременности между II и III стадиями СФФТ нами не получено, мы сознательно откладывали оперативное вмешательство у пациенток со II стадией СФФТ и передним расположением плаценты на период от 5 до 14 дней с целью получения более безопасной внеплацентарной точки доступа вследствие «миграции» плаценты с увеличением гестационного срока. Наблюдение осуществлялось в условиях стационара на фоне токолитической терапии под ежедневным УЗ-контролем за состоянием плодов и стадийностью СФФТ. Такой подход позволил практически нивелировать отрицательное влияние переднего расположения плаценты на долю неблагоприятных исходов беременности после ФЛКА до сопоставимой с таковой при локализации плаценты на задней стенке (18,4% и 15,2% соответственно). После получения такого результата мы сочли возможным перевести фактор локализации плаценты на передней стенке матки в категорию «условно управляемых». Аналогичного подхода к выполнению ФЛКА у пациенток с расположением плаценты на передней стенке матки в литературных источниках нам не встретилось.

В «условно управляемые» факторы нам удалось перевести и сочетание СФФТ и ССЗРП, опять-таки предположив, что коагуляция анастомозов исключительно со стороны плода-реципиента позволит минимально уменьшить объем фетоплацентарной перфузии плода-донора, которая изначально была

меньше нормы из-за неравного распределения плацентарной площади между близнецами. Этой методики мы также в исследованиях других авторов не обнаружили, хотя она позволила снизить перинатальные потери за счет увеличения вероятности рождения двух живых детей (с 32,6% до 61,4%).

Практическое применение этого подхода в виде отработки алгоритмов амбулаторным звеном акушеров и врачей ультразвуковой диагностики; совершенствования методики и техники ФЛКА; своевременной коррекции ИЦН, антианемической и токолитической терапии перед операцией; накопления опыта постоянной операционной бригадой и всеми задействованными службами клиники привело к достижению общемирового [Chmait R.H., 2011; Chang Y.L., 2016; Гладкова К.А., 2020; Tollenaar L.S.A., 2020; Loh M., 2020;] значения благоприятных исходов беременности после ФЛКА на уровне 75-80%. Дальнейший прогресс был возможен исключительно путем попытки воздействовать на «неуправляемые» факторы.

Таким образом, нам удалось перевести в категорию «условно управляемых» факторов, влияющих на исход беременности после ФЛКА у пациенток с МХДА двойней, осложненной СФФТ почти все исходно «неуправляемые» кроме срока гестации на момент манифестации СФФТ, а также количества и характера имеющихся анастомозов.

На основании этих модификаций и тактико-технических решений, являющихся следствием комплексного подхода к анализу полученных в исследовании данных, были разработаны алгоритмы ведения беременности МХДА двойней, в том числе сопровождающейся специфическими осложнениями (Рисунок 16; Рисунок17).



Рисунок 16 – Алгоритм ведения пациенток с МХДА двойней

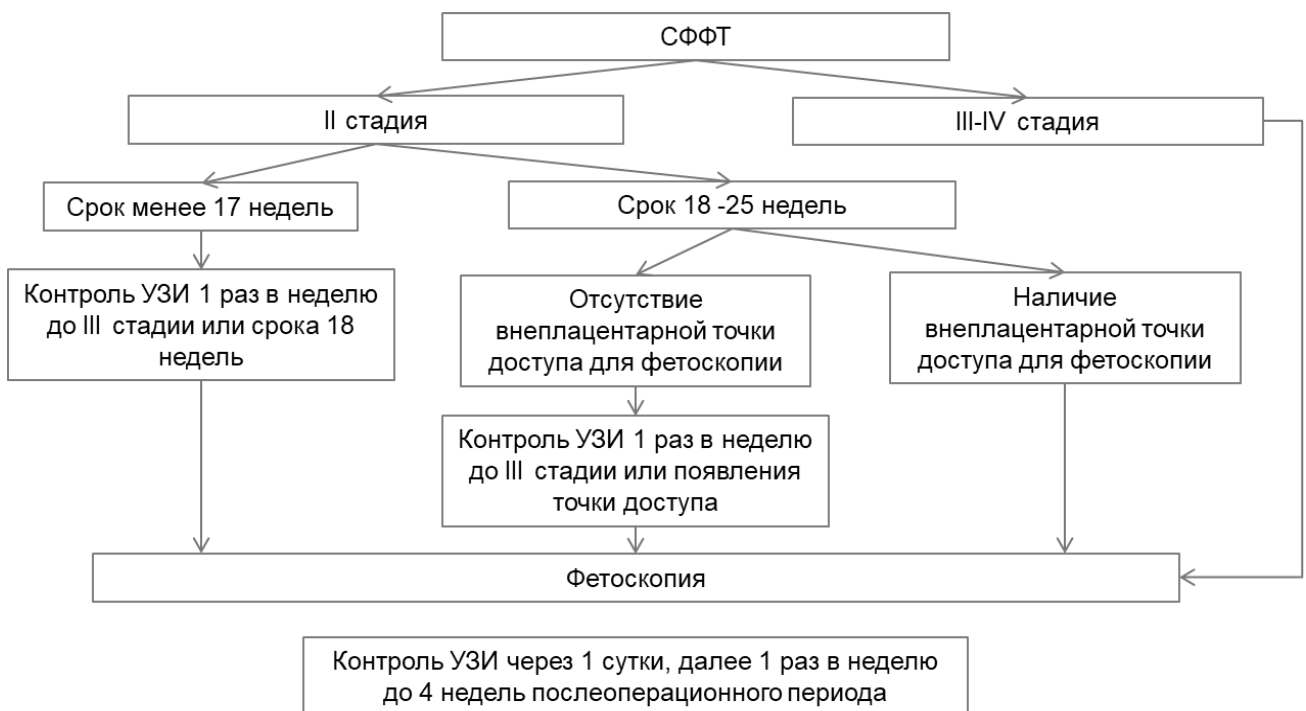


Рисунок 17 – Алгоритм ведения пациенток с МХДА двойней, осложненной СФФТ

Также немаловажным результатом исследования стало не только получение новых научных данных о специфических осложнениях беременности МХДА двойней, но и улучшение исходов гестации вследствие применения разработанных алгоритмов для ведения пациенток с МХДА двойней (Рисунок 18; Рисунок 19).

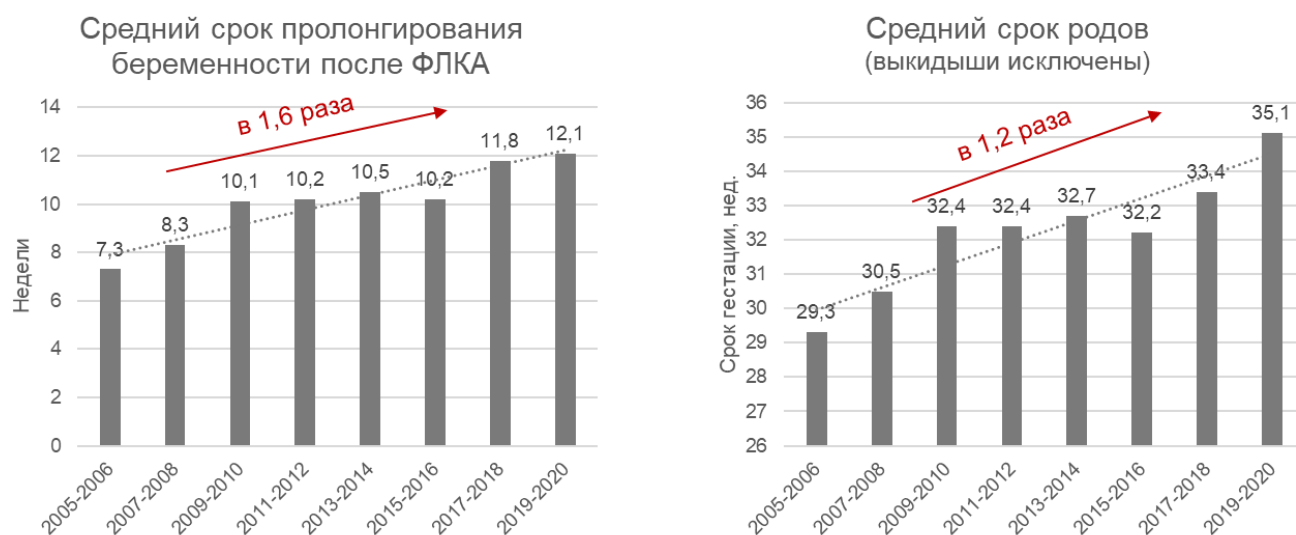


Рисунок 18 – Средний срок пролонгирования беременности и средний срок завершения беременности после ФЛКА

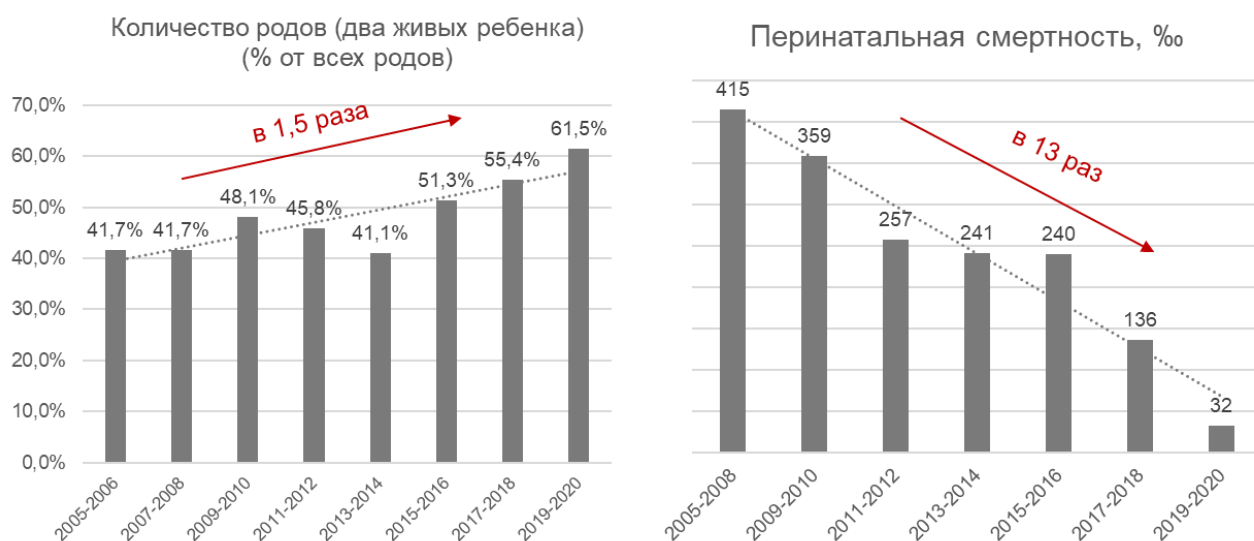


Рисунок 19 – Количество рождений двух живых детей и перинатальная смертность

В частности, удалось снизить перинатальную смертность в данной когорте беременных в 13 раз, а также в 1,5 раза увеличить число наблюдений,

окончившихся рождением двух живых детей. Также важно отметить увеличение среднего срока беременности на момент родоразрешения с 29 недель 3 дней до 35 недель 1 дня.

Немаловажным результатом являлись сведения о состоянии рожденных детей. По данным катамнестического наблюдения тяжелое перинатальное поражение центральной нервной системы вследствие перивентрикулярной лейкомаляции, внутрижелудочкового кровоизлияния III степени и других тяжелых геморрагических поражений центральной нервной системы с исходом в детский церебральный паралич (ДЦП) было зарегистрировано у 7 детей группы МХДА двоен, осложненных СФФТ (5,6%), из них у 2 тяжелой степени (лежачие больные), в группе МХДА без специфических осложнений диагноз ДЦП установлен у 2 детей из разных пар близнецов. Важно отметить, что после 2015 года по нашим данным не было отмечено детей – инвалидов детства. Вероятнее всего это связано с тем, что с этого периода времени живорожденные наблюдались в гестационном сроке не менее 29 недель беременности.

По нашему мнению, самым важным вопросом, который необходимо решить в РФ, является необходимость централизации лечения специфических осложнений МХДА беременности в специализированных клинических учреждениях высокоэффективной перинатальной медицины. Централизация имеет жизненно важное значение для повышения качества оказания медицинской помощи в области таких высокотехнологичных процедур, как фетоскопическая лазерная хирургия [Degenhardt J., 2015; Glinianaia S. V., 2019, Костюков К.В., 2020]. Наилучшие результаты по показателям здоровья и социальной адаптации детей из МХДА двоен, осложненных специфическими осложнениями, были нами достигнуты в 2015-2020 годах именно у тех пациенток, которые наблюдались в нашем клиническом учреждении, начиная с этапа прегравидарной подготовки или программ ВРТ, и заканчивая наблюдением и реабилитацией новорожденных в отделении катамнестического наблюдения нашего центра.

Таким образом, проведенное нами исследование, посвященное специфическим осложнениям беременности МХДА двойней, обосновало

необходимость применения современных подходов к своевременной диагностике, тактике ведения пациенток с МХДА двойней, а также технически правильному хирургическому лечению специфических осложнений МХДА беременности. Исходя из полученных данных, наилучший результат может быть обеспечен только в специализированных центрах третьего уровня, с опытными междисциплинарными командами, в идеале включающими в себя перинатологов, фетальных хирургов, неонатологов и медицинских психологов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование дает основу для дальнейшей разработки методов, улучшающих перинатальные исходы у беременных со специфическими осложнениями МХДА двойни. Совершенствование предложенных методов лечения в сторону персонифицированного комплексного подхода к каждой пациентке должно способствовать дальнейшему снижению перинатальных потерь.

ВЫВОДЫ

1. Беременность двойней и монохориальным типом плацентации характеризуется значимо большим (в 4 раза) числом неблагоприятных перинатальных исходов по сравнению с дихориальным типом плацентации. Сроки родоразрешения составляют для ДХДА – 37 недель, МХДА – 35 недель, что приводит к более частой госпитализации новорожденных из МХДА двоен в отделение интенсивной терапии с переводом на второй этап выхаживания.

2. Решающий вклад в неблагоприятные исходы МХДА двойни вносят специфические осложнения (синдром фето-фетальной трансфузии, синдром анемии-полицитемии, синдром селективной задержки роста плода, синдром обратной артериальной перфузии). Наиболее высокая частота перинатальных осложнений связана с синдромом фето-фетальной трансфузии - 24% (особенно в сочетании с синдромом селективной задержки роста плода - 34%), и с синдромом обратной артериальной перфузии - 36%.

3. Факторами топографии внутриматочного пространства, неблагоприятно влияющими на исход внутриутробной хирургической коррекции специфических

осложнений МХДА двойни, являются: расположение плаценты на передней стенке матки; поперечное положение и более низкое расположение плода-донора по отношению к плоду-реципиенту; расположение межплодовой перегородки косо от дна матки к области внутреннего зева; оболочечное прикрепление пуповины плода-донора; расположение зоны анастомозов в амнионе плода-донора.

4. Срок манифестации синдрома фето-фетальной трансфузии и скорость его стадийного прогрессирования зависят от ангиоархитектоники плаценты и являются основными прогностическими критериями эффективности фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов. Наличие одного крупного или двух артериовенозных анастомозов среднего диаметра при отсутствии артериоартериальных анастомозов или при наличии менее трех возвратных анастомозов определяют раннюю (до 16 недель) манифестацию и быстрое (≥ 1 стад./нед.) прогрессирование синдрома.

5. Комплексная предоперационная подготовка, включающая в себя оценку длины шейки матки (ТВЭ), профилактическую токолитическую терапию продолжительностью не менее суток, улучшает перинатальные исходы после внутриутробной хирургической коррекции специфических осложнений МХДА двойни. У пациенток с длиной шейки матки менее 25 мм трансвагинальный серкляж повышает шанс на благоприятный исход беременности в 4 раза.

6. Срок гестации менее 17 недель на момент фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов в 2,3 раза увеличивает риск неблагоприятного завершения беременности. Применение гибкого интродюсера для доступа в амниотическую полость плода-реципиента; выполнение последовательной селективной коагуляции анастомозов; интраоперационное введение токолитиков на этапе амниоредукции повышают вероятность благоприятного исхода беременности после фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов в 1,5; 1,7; 1,9 раза соответственно.

7. К управляемым факторам риска неблагоприятного исхода беременности после внутриутробной хирургической коррекции специфических осложнений МХДА двойни следует отнести своевременное лечение неспецифических

осложнений беременности, методику операций, периоперационное ведение (трансвагинальный серкляж при длине шейки матки менее 25 мм, токолитическую, антибактериальную и антикоагулянтную терапию), опыт операционной бригады (более 30 операций). Условно управляемыми факторами являются: срок гестации при проведении фетоскопии, локализация плаценты на передней стенке матки (продолгование беременности под динамическим УЗ-контролем миграции плаценты и стадии заболевания до получения точки внеплацентарного доступа).

8. Разработанный алгоритм ведения пациенток со специфическими осложнениями МХДА двойни с учетом предоперационной подготовки, включающей профилактический серкляж при длине шейки матки менее 25 мм, своевременное назначение токолитической, антикоагулянтной терапии и антибиотикопрофилактики; достаточного опыта хирургической бригады; выбора оптимальной точки доступа в амниотическую полость плода-реципиента; применения последовательной селективной коагуляции фетальных анастомозов; последующего родоразрешения в акушерском стационаре 3 уровня способствует увеличению гестационного возраста новорожденных с 29 до 35 недель, снижению перинатальной смертности в 13 раз, увеличению количества двух выживших плодов в 1,5 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентки с монохориальным многоплодием должны быть направлены на экспертное УЗИ не позднее 14 недель гестации с последующим динамическим УЗ-контролем, начиная с 16 недель каждые 2 недели до 26 недель беременности, для своевременной диагностики и лечения специфических осложнений.

2. При выявлении СФФТ I стадии интервал наблюдения следует сократить до 1 недели для своевременного направления пациентки в стационар для проведения ФЛКА.

3. Помимо контроля специфических трансфузионных осложнений необходима своевременная диагностика и терапия неспецифических материнских осложнений многоплодной беременности.

4. Синдром фето-фетальной трансфузии характеризуется высоким риском антенатальной гибели плодов, а также заболеваемостью и смертностью новорожденных. Пациенткам с СФФТ рекомендовано родоразрешение в клиническом учреждении, неонатологи которого хорошо осведомлены об особенностях состояния новорожденных от пациенток с развившимися специфическими осложнениями МХДА двойни.

5. Пациенткам после ФЛКА необходимо тщательное наблюдение в послеоперационном периоде вплоть до момента родоразрешения. Пациентке необходимо разъяснить возможные риски и осложнения, назначить щадящий режим физической активности и при необходимости – лекарственную терапию, направленную на улучшение кровообращения в системе «мать-плацента-плод».

6. Селективный фетотид при СОАП показан исключительно при наличии таких признаков, как нарастающее многоводие, увеличение размеров плода-паразита и его водянка.

7. При ведении многоплодной беременности с монохориальным типом плацентации в соответствии с разработанным алгоритмом крайне важным компонентом является преемственность на всех этапах: женская консультация, консультативно-диагностическое учреждение 3 уровня, акушерско-гинекологический стационар на всех этапах вплоть до родоразрешения, анестезиологическая служба, неонатальное отделение, включая реанимацию новорожденных, учреждения второго этапа выхаживания и отделение катамнеза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бугеренко, А.Е. Особенности роста плодов при монохориальной двойне / А. А. Поварова, Л. Г. Сичинава, А. Е. Бугеренко, Ю. В. Выхристюк // **Вестник Российского государственного медицинского университета**. — 2011. — № 2. — С. 39–41.
2. Бугеренко А.Е. Хирургическая коррекция специфических осложнений монохориальной двойни / А. А. Поварова, А. Е. Бугеренко, Л. Г. Сичинава, О. Б. Панина // Матер. 1 международного конгресса по перинатальной медицине. Москва, 16-18 июня 2011 г. — Москва, 2011. — С. 65–65.
3. 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. 40–45.
4. Bugerenko, A.E. Fetoscopic treatment of twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) / A. Bugerenko, L. Sichinava, D. Sukhanova, O. Panina // *Journal of Perinatal Medicine*. — 2013.Vol. 41 of s1.
5. Бугеренко, А.Е. Методика Соломона при оперативном лечении синдрома фето-фетальной трансфузии /А. Е. Бугеренко, Л. Н. Щербакова, Д. И. Суханова, Л. Г. Сичинава, О.Б. Панина // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. — 2016. — Т. 15, № 4. — С. 74–77.
6. Бугеренко, А.Е. Ангиоархитектоника плаценты при синдроме фето-фетальной гемотрансфузии и перинатальные исходы / А. Е. Бугеренко, Д. И. Суханова, Я. С. Донченко, Т.А. Дусь, О.Б. Панина // Тезисы XI Общероссийского научно-практического семинара Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии StatusPraesens, 2018.
7. Бугеренко, А.Е. 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 // **Акушерство и гинекология**. — 2019. — № 5. — С. 63–69.
8. Бугеренко, А.Е. 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 // **Акушерство и гинекология**. — 2020. — № 10. — С. 148–155.
9. Бугеренко, А.Е. Отдаленные результаты развития детей из монохориальных двоен, родившихся после лазерной коагуляции фето-фетальных анастомозов / А. Е. Бугеренко, Ж. Ю. Кунях, О. Б. Панина, Ю. С. Миракян // **Вопросы практической педиатрии**. — 2020. — Т. 15, № 5. — С. 52–56. **Scopus**

10. Бугеренко А. Е. Синдром фето-фетальной трансфузии: современный взгляд / А. Е. Бугеренко // **Российский вестник акушера-гинеколога**. — 2021. — Т. 21, № 5. — С. 15–21.
11. Бугеренко А. Е. Синдром фето-фетальной трансфузии. Пятнадцатилетний опыт фетоскопического лечения / А. Е. Бугеренко // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. — 2021. — Т. 20, № 5. — С. 58–62.
12. Бугеренко А. Е. Синдром постфетоскопической анемии-полицитемии: предикторы развития / А. Е. Бугеренко // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. — 2021. — Т. 20, № 1. — С. 29–33.
13. Бугеренко, А.Е. Септостомия во время фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов при синдроме фето-фетальной трансфузии / А. Е. Бугеренко, Л. Н. Щербакова, О. Б. Панина // **Гинекология**. — 2021. — Т. 23, № 4. — С. 324–329.
14. Бугеренко, А.Е. Здоровье детей, родившихся после фетоскопической лазерной коагуляции фето-фетальных анастомозов / А.Е. Бугеренко, Ж.Ю. Кунях // Материалы форума XXII Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя - 2021. — МЕДИ Экспо, 2021 Москва, 2021. — С. 113–114.
15. Бугеренко, А.Е. Синдром анемии-полицитемии после фетоскопической коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии / А.Е. Бугеренко // Материалы форума XXII Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя - 2021. — МЕДИ Экспо, Москва, 2021. — С. 10–11.
16. Бугеренко, А.Е. Синдром фето-фетальной трансфузии в сочетании с синдромом изолированной задержки роста плода: влияние на исход беременности после фетоскопии / А. Е. Бугеренко, Л. Н. Щербакова, О. Б. Панина // **Проблемы репродукции**. — 2022. — Т. 28, № 4. — С. 74–80.