

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РОМАНОВСКИЙ
Артем Николаевич

**КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
МОНОХОРИАЛЬНОГО МНОГОПЛОДИЯ, ОСЛОЖНЕННОГО
ФЕТО-ФЕТАЛЬНЫМ ТРАНСФУЗИОННЫМ СИНДРОМОМ**

14.01.01 — акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Михайлов Антон Валерьевич

Санкт-Петербург — 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1. Современное состояние проблемы.....	20
1.2. Этапы исследования ФФТС	21
1.3. Патогенез ФФТС	22
1.4. Клинические проявления ФФТС	27
1.5. Диагностика ФФТС.....	30
1.6. Диагностика и принципы наблюдения монохориального многоплодия.....	32
1.7. Лечение ФФТС	36
1.8. Неонатальные исходы ФФТС	54
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, МЕТОДИКА ФЕТОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ АНАСТОМОЗОВ ПЛАЦЕНТЫ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	66
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Частота перинатальной заболеваемости и смертности при многоплодии существенно превышает таковую при одноплодной беременности, кроме того перинатальная смертность среди монохориальных двоен в 3 раза выше, чем при дихориальном многоплодии. В случае антенатальной гибели одного плода из двойни вероятность последующей гибели второго плода при монохориальной плацентации в 3 раза, а развития тяжелых неврологических нарушений у выжившего второго плода в 8 раз выше, чем при гибели одного из плодов при дихориальных двойнях [43, 44]. Высокие показатели перинатальной смертности и заболеваемости при монохориальном типе плацентации определяются как высокой частотой преждевременных родов, так и во многом специфическими осложнениями монохориальной беременности, в основном фето-фетальным трансфузионным синдромом (ФФТС), обусловленным наличием сосудистых анастомозов между системами циркуляции двух плодов в общей для них плаценте.

ФФТС развивается в 10–15% от всех монохориальных двоен [25, 45, 66], что соответствует частоте 1–3 случая на 10 000 беременностей в популяции. При отсутствии возможности применения патофизиологически обоснованных методов лечения при беременности, осложненной развитием тяжелых форм ФФТС, перинатальная смертность достигает 70–100% [25, 45, 48, 66].

Основными причинами высокой перинатальной смертности и заболеваемости при ФФТС являются выраженные нарушения состояния артериальной, венозной и внутрисердечной гемодинамики, приводящие к антенатальной гибели плодов вследствие прогрессирования кардиальной дисфункции у обоих плодов. Перерастяжение миометрия вследствие быстрого развития выраженного многоводия в амниотической полости плода-реципиента является основной причиной ранних преждевременных родов, которые при ФФТС, несмотря на значительные достижения неонатологии, обуславливают

высокую частоту ранней неонатальной смертности и возникновения значимых неврологических нарушений у выживших новорожденных. Так, в результате беременностей, осложненных ФФТС, частота клинически выраженных неврологических нарушений среди выживших новорожденных достигает 18–26% [77].

В арсенале методов ведения монохориальной беременности, осложненной ФФТС, имеют место: прерывание беременности при отсутствии доступа к современным методам коррекции данного синдрома, селективная редукция одного плода из двойни, которая за счет остановки его развития предотвращает дальнейшее прогрессирование клинических проявлений синдрома, серийная амниоредукция, обеспечивающая паллиативную коррекцию выраженного многоводия, направленная на максимальное пролонгирование беременности, фетоскопическая лазерная коагуляция (ФЛК) анастомозов плаценты, которая является наиболее патофизиологически обоснованной с точки зрения этиологии развития данного осложнения монохориального многоплодия. Факторами, влияющими на выбор тактики ведения беременности при ФФТС, являются его стадия, срок беременности на момент установления диагноза, состояние цервикального канала шейки матки при ультразвуковой цервикометрии как отражение признаков истмико-цервикальной недостаточности, а также технические ограничения для проведения фетоскопии, обусловленные локализацией плаценты, места прикрепления к ней пуповин, а также наличием необходимого оборудования для фетоскопии и специалистов в области внутриматочной фетальной хирургии.

Клинические проявления ФФТС могут иметь индивидуальные особенности, которые вероятно обусловлены количеством и характером сосудистых анастомозов, объединяющих системы гемодинамики плодов в единой плаценте. В ряде случаев клиническая картина ФФТС может стремительно развиваться с появлением новых признаков, свидетельствующих о переходе синдрома к его более тяжелой стадии. Однако в других случаях клиническая картина ФФТС

может долгое время находиться в латентной фазе без значимого утяжеления его клинических проявлений, а иногда возможно его спонтанное разрешение. При клиническом ведении I стадии ФФТС применяют как выжидательную консервативную тактику, так и малоинвазивные серийные амниоредукции или лазерную коагуляцию сосудистых анастомозов. В настоящее время предметом активных дискуссий является целесообразность проведения внутриматочных вмешательств в целях коррекции ФФТС на ранней I стадии. Однако до получения результатов рандомизированных исследований по сравнению эффективности выжидательной тактики, амниоредукций и лазерной внутриматочной хирургии этот вопрос остается открытым.

При прогрессировании клинических признаков ФФТС или при выявлении уменьшения длины шейки матки в связи с нарастанием многоводия даже при I стадии синдрома проведение ФЛК становится методом выбора [59, 85]. При выявлении II–IV стадий ФФТС в период с 16 по 26 неделю беременности проведение ФЛК признано наиболее эффективным методом лечения данного осложнения монохориальной беременности. Абляция сосудистых анастомозов плаценты при ФЛК устраняет патогенетическую причину развития синдрома [25, 45, 52, 62]. В заключении Общества медицины матери и плода (SMFM), посвященном ФФТС, отмечено, что большинство экспертов рассматривают фетоскопическую лазерную коагуляцию анастомозов плаценты как «наиболее эффективный метод лечения ФФТС II, III и IV стадий при сроке беременности менее 26 недель» [81].

Степень разработанности темы исследования

Проведен детальный анализ литературы, посвященной проблеме ведения беременности, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом. Выявлено, что вопросы выбора тактики наблюдения и лечения различных стадий ФФТС требуют детализации и более всестороннего освещения. В настоящее время отсутствует четкое представление о зависимости показателей

эффективности ФЛК от локализации плаценты и степени выраженности ФФТС. Проведен анализ течения и исходов 30 беременностей, осложненных ФФТС, потребовавшим проведения фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты. Проведена статистическая обработка полученных данных. Характер собранного клинического материала и его статистический анализ позволяют полагать, что данные исследования являются репрезентативными.

Цель исследования

Изучить эффективность ФЛК анастомозов плаценты в отношении улучшения перинатальных исходов монохориальной многоплодной беременности, осложненной ФФТС, и определить оптимальные подходы к тактике динамического наблюдения пациенток и их плодов в послеоперационном периоде и при последующем течении беременности.

Задачи исследования

1. Оценить возможности использования фетоскопической лазерной коагуляции в предотвращении перинатальных потерь при фето-фетальном трансфузионном синдроме.
2. Оценить влияние локализации плаценты и накопления практического опыта хирурга в проведении ФЛК на продолжительность вмешательства и перинатальные исходы беременности.
3. Оценить безопасность ФЛК анастомозов плаценты в отношении здоровья пациенток с ФФТС.
4. Оценить влияние стадии ФФТС на момент проведения ФЛК на перинатальные показатели как отражение эффективности амбулаторного наблюдения пациенток при монохориальной многоплодной беременности.
5. Оценить эффективность регионарных методов анестезиологического пособия при ФЛК анастомозов плаценты.

Научная новизна

1. Впервые в Российской Федерации на основании результатов 30 фетоскопических лазерных коагуляций анастомозов плаценты при ФФТС установлено влияние стадии данного осложнения монохориального многоплодия на показатели перинатальных исходов.

2. Впервые на основании полученных клинических данных показано отсутствие влияния локализации плаценты при выполнении ФЛК с применением изогнутого фетоскопа на перинатальные исходы.

3. Установлено влияние практического опыта хирурга на продолжительность внутриматочного оперативного вмешательства. Таким образом, показан эффект кривой обучения, позволяющий снизить риски послеоперационных осложнений.

4. Впервые в клинической практике показана эффективность и целесообразность применения регионарных методов анестезиологического пособия при выполнении ФЛК анастомозов плаценты.

5. Полученные клинические данные позволяют наметить возможные пути оптимизации тактики лечения ФФТС с применением ФЛК анастомозов плаценты с целью улучшения перинатальных исходов.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено отсутствие значимого влияния локализации плаценты на эффективность ФЛК при оперативном внутриматочном лечении ФФТС, срок последующего родоразрешения и перинатальные исходы беременности. Проанализированы интраоперационные и послеоперационные осложнения фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты, показана безопасность оперативного вмешательства в отношении здоровья матери. Определены критические сроки выживания плодов после операции ФЛК. Впервые выявлено отсутствие корреляции между стадией ФФТС и сроком родоразрешения после проведения ФЛК. На основании полученных в

исследовании данных подтверждена эффективность применения длительной эпидуральной аналгезии в качестве анестезиологического пособия при проведении внутриматочных фетоскопических вмешательств. Сформулированы практические рекомендации.

Методология, методы исследования и использованное оборудование

Проведено ретроспективное исследование исходов беременности при монохориальных диамниотических двойнях 124 пациенток, у 30 из которых течение беременности осложнилось развитием ФФТС, что явилось показанием для выполнения фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты. Критериями включения в исследование служили наличие монохориальной диамниотической двойни, осложненной ФФТС I–IV стадии по Quintero при сроке беременности от 16 до 26 недель. Критериями исключения являлись наличие антенатальной гибели одного из плодов, преждевременное излитие околоплодных вод и выявление анатомических аномалий развития у плодов. Проведен ретроспективный анализ исходов оперативного фетоскопического лечения, течения беременности и выживаемости плодов после проведения ФЛК, сроков и метода родоразрешения со статистической обработкой полученных результатов с применением встроенного пакета «Статистика» для Excel. Для описания разных значений категориальных данных рассчитывались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проводилась с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений).

Использованы принципы доказательной медицины.

Для решения поставленных задач в работе были применены следующие методы исследования:

- 1) общеклинические методы исследования;
- 2) ультразвуковое исследование;

- 3) доплерометрия кровотока в функциональной системе мать-плацента-плод с применением цветового доплеровского картирования;
- 4) оценка состояния новорожденных;
- 5) методы статистической обработки материала.

Общеклинические методы исследования

Диспансеризация беременных проводилась согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 808н от 2.10.2009 «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи».

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковые исследования проведены на ультразвуковых диагностических системах Prosound α10 и α7 (АЛОКА, Япония), с использованием конвексных трансабдоминальных датчиков с частотой 5 МГц. Эхографическое исследование плодов проводилось в соответствии с приказом № 457 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2000 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике врожденных и наследственных заболеваний у детей».

Всем пациенткам группы исследования выполняли ультразвуковое исследование в динамике с интервалом в две недели при отсутствии показаний для более частых исследований. Во время исследования производили определение фетометрических показателей и ряда эхографических параметров, представленных ниже.

Бипариетальный размер головки плода (БПР). Измерение БПР осуществляли при поперечном сканировании головки плода на уровне срединных структур головного мозга. При этом последние располагались на равном расстоянии от внутренних контуров теменных костей плода и в плоскости сканирования находились полость прозрачной перегородки и таламические

структуры. Измерение производилось от наружного контура верхней теменной кости до внутреннего контура нижней теменной кости.

Окружность головки плода (ОГ) измеряли при помощи автоматического алгоритма программы фетометрии ультразвукового аппарата при том же ультразвуковом сечении головки плода, что и при измерении БПР. При этом трасса эллипса при определении ОГ проходила в пределах эхоструктуры костей черепа плода. Использование величины ОГ позволяет более точно рассчитывать срок беременности, по сравнению с таковым, рассчитанным только на основании величины БПР, особенно при наличии у плода брахицефалической формы головки, сопровождающейся увеличением БПР, или при долихоцефалии, сопровождающейся уменьшением БПР головки плода.

Окружность живота плода (ОЖ). Определение ОЖ производили при поперечном сканировании тела плода на уровне внутривисцерального отдела пупочной вены с ее визуализацией на протяжении не более 10 мм. Вычисление ОЖ в современных ультразвуковых приборах осуществляется автоматически компьютером при расположении трассы эллипса по наружным границам поперечного ультразвукового сечения тела плода.

Длина бедренной кости плода (ДБ). Измерение ДБ выполняли при расположении продольного ультразвукового сечения бедренной кости максимально параллельно к поверхности датчика ультразвукового прибора. Измеряли максимальный продольный размер кальцифицированного диафиза кости.

ОЖ, БПР, ОГ и ДБ являлись основными фетометрическими показателями, позволяющими определять соответствие предполагаемому сроку беременности, вычислять предполагаемую массу плода и выявлять признаки замедления роста плода.

Вычисление предполагаемой массы плода. Предполагаемая масса плода определялась автоматически с использованием компьютерной программы ультразвукового прибора на основании предварительно измеренных фетометрических параметров при помощи формулы расчета Hadlock 3.

Тип хориальности. Дихориальную плацентацию при многоплодии устанавливали в случаях расположения плацент по различным стенкам матки и наличию свободного от плацентарной ткани участка ее стенки между плацентами — отдельные плаценты. При отсутствии свободного от плацентарной ткани участка стенки матки между двумя плацентами (слившиеся плаценты) тип плацентации определяли на основании выявления УЗ-признаков, получивших названия λ - и T-признаки.

λ -Признак, свидетельствующий о наличии дихориального многоплодия, определяли при ультразвуковой плацентографии как треугольную « \blacktriangle » структуру в месте слияния плацент и плодных оболочек (рисунок 1). В ряде случаев, при большом увеличении, возможна визуализация всех четырех оболочек, разделяющих амниотические полости двух плодов.



Рисунок 1 — Лямбда-признак при дихориальной двойне

T-признак, свидетельствующий о монохориальном многоплодии, устанавливали в случаях отсутствия визуализации треугольного разграничения плодовых оболочек в месте их отхождения от плодовой части плаценты (рисунок 2).



Рисунок 2 — Т-признак при дихориальной двойне

Амниональность. При наличии дихориального многоплодия всегда имеются две амниотические полости. При монохориальной многоплодной беременности определение типа амниональности было основано на визуализации амниотических оболочек между анатомическими структурами двух плодов. Отсутствие оболочек между плодами позволяет считать беременность моноамниотической. При наличии двух отдельных плацент амниотические перегородки визуализируются как эхопозитивные линейные структуры, отходящие от края одной плаценты и доходящие до стенок матки. При наличии одной плаценты или двух слившихся плацент амниотические оболочки визуализируются как эхопозитивные структуры, идущие от плодовой части плаценты.

Оценка количества околоплодных вод. Для оценки количества околоплодных вод производилось измерение максимального вертикального размера, не содержащего эхоструктур частей плода или пуповины, кармана околоплодных вод в каждом из четырех квадрантов полости матки, получаемых при условном делении ее полости двумя взаимно перпендикулярными плоскостями. При величине максимального вертикального кармана от 2 до 8 см (при сроке беременности более 20 недель — 10 см) количество околоплодных вод

считалось умеренным. При увеличении данного показателя более 8 см (при сроке беременности более 20 недель — 10 см) устанавливался диагноз многоводия, при уменьшении его значения менее 2 см — маловодия.

Допплерометрия кровотока

Допплерометрическое исследование проведено при помощи ультразвуковых приборов Prosound $\alpha 10$ и $\alpha 7$ (АЛОКА, Япония), работающих в импульсном режиме и оснащенных доплеровским блоком, позволяющим осуществлять триплексное сканирование: изображение в В-режиме, цветное доплеровское картирование кровотока с одновременной регистрацией кривых скоростей кровотока. Для исследования был использован конвексный трансабдоминальный датчик с частотой 5 МГц. В целях устранения низкочастотных сигналов, возникающих вследствие движения стенок сосудов, были применены фильтры 50–100 Гц. Цветовое доплеровское картирование (ЦДК) обеспечивало отображение доплеровского сигнала от движущихся клеток крови различными цветами и позволяло осуществлять точную визуализацию исследуемых сосудов матери и плодов. Допплеровский частотный сдвиг ультразвукового луча отображался цветом в зависимости от направления движения крови по отношению к датчику: красным — к датчику, синим — от датчика. Исследование кровотока в сосудах плодов производилось только в период их двигательного покоя и «апноэ», поскольку дыхательные движения и двигательная активность плода являются причиной регистрации нестабильного спектра кровотока в исследуемом сосуде, что может оказать влияние на величины рассчитываемых показателей.

Допплерометрическое исследование кровотока проводили во втором и третьем триместрах беременности, начиная с 18 недель, в соответствии с приказом № 457 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2000 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике врожденных и наследственных заболеваний у детей». При оценке кривых

скоростей кровотока (КСК) использовали относительные уголнезависимые показатели, расчет которых не зависит от величины угла инсонации ультразвукового луча к исследуемому сосуду и неточностей в определении диаметра исследуемого сосуда, как это имеет место при количественных измерениях скоростей и объемных показателей кровотока.

Исследование кривых скоростей кровотока проводили в артерии пуповины, средней мозговой артерии и венозном протоке плода. Кроме того, у всех пациенток проводили доплерометрию кровотока в обеих маточных артериях.

Кровоток в артерии пуповины исследовали в свободной петле сосуда на достаточном удалении от места ее выхода из брюшной полости плода и от места ее вхождения в плаценту.

Для получения доплерограмм кровотока в средней мозговой артерии осуществляли ультразвуковую визуализацию головки плода в сечении, используемом для измерения БПР, и, параллельным смещением датчика к основанию черепа, достигали плоскости сечения ствола головного мозга с выведением костной границы передней и средней черепных ямок, являющейся анатомической проекцией расположения средней мозговой артерии в области силвиевой борозды.

Кровоток в венозном протоке исследовали в области его перешейка. Для визуализации сосуда производили поперечное сканирование в реальном времени живота плода с визуализацией печеночного отдела пупочной вены и венозного синуса. Поперечный срез венозного протока в данном случае располагался справа от желудка плода и кпереди от брюшной аорты.

При проведении доплерометрических исследований в маточных артериях датчик устанавливали в паховой области пациентки поперечно к боковой стенке матки. Далее, при использовании ЦДК, в области перешейка, за пределами стенки матки визуализировали основной сосудистый пучок, выше него в толще миометрия — маточную артерию с типичным для нее спектром кровотока. Необходимо отметить, что для правильной идентификации кровотока в маточной

артерии необходимо учитывать различия в характере ее спектрограммы кровотока от таковой в наружной и внутренней подвздошных артериях.

Оценку кровотока в артериях плода производили при помощи следующих относительных углозависимых коэффициентов: систолодиастолическое отношение, пульсационный индекс, индекс резистентности, которые автоматически рассчитывались с использованием компьютерных программ ультразвукового прибора. Для вычисления данных показателей использовались величины максимальной систолической (А), конечной диастолической (В), средней (М) скоростей кровотока.

Систо-диастолическое отношение (СДО) — отношение величин максимальной систолической к минимальной диастолической скорости кровотока:

$$\text{СДО} = \text{А}/\text{В}.$$

Пульсационный индекс (ПИ) является частным от деления разности величин максимальной систолической и минимальной диастолической скорости на величину средней скорости кровотока за сердечный цикл:

$$\text{ПИ} = (\text{А} - \text{В})/\text{М}.$$

Индекс резистентности (ИР) — отношение разности максимальной систолической скорости (А) и конечной диастолической скорости кровотока (В) к максимальной систолической скорости (А):

$$\text{ИР} = (\text{А} - \text{В})/\text{А}.$$

Данные коэффициенты отражают состояние резистентности кровотоку периферической части сосудистого русла для каждого из исследуемых сосудов.

Для оценки кровотока в венозном протоке плодов производили количественный и качественный анализ кривых скоростей кровотока, при этом учитывались следующие количественные показатели:

- максимальная систолическая скорость кровотока во время сокращения желудочков (А);
- максимальная диастолическая скорость кровотока (В);

- максимальная скорость кровотока в период систолы предсердий (С);
- средняя скорость кровотока во время сердечного цикла (М).

Степень нарушения фето-плацентарной гемодинамики определяли согласно следующей классификации (Михайлов А.В., 2001):

I — Повышение резистентности в артерии пуповины.

II — Повышение резистентности кровотока в артерии пуповины с развитием централизации.

III — Критическое нарушение гемодинамики (нулевой или реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины) при нормальной гемодинамике в венозном протоке.

IV — Нулевой или реверсный кровоток в фазу систолы предсердий в венозном протоке.

Оценка состояния новорожденных

После рождения состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар, определяли их росто-весовые показатели, наличие признаков диссоциации этих показателей и признаков замедления их развития.

Диагноз диссоциации роста новорожденных устанавливался на основании наличия разницы по массе тела у большего новорожденного по отношению к меньшему в 25% и более. Диагноз гипотрофии у новорожденных устанавливался на основании центильных таблиц Fanton, рекомендованных ВОЗ.

Статистическая обработка результатов исследования

Для описания разных значений категориальных данных рассчитывали абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проводилась с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера (для выборки с малым числом наблюдений).

Для количественных данных выполняли проверку нормальности данных с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описывались через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описывали при помощи медианы, 25 и 75 квантилей.

Для исследования взаимосвязи количественных параметров вычисляли коэффициенты корреляции, оценивающие меру линейной связи между признаками.

Выживаемость пациентов после проведения операции описывали и исследовали при помощи кривых дожития методом Каплана–Мейера. Для оценки влияния срока родов, распределение которого отличалось от нормального, на количество погибших плодов (0–2) использовался критерий Краскела–Уоллиса.

Положения, выносимые на защиту

1. Фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты является эффективным методом, позволяющим кардинально улучшить показатели перинатальных исходов при монохориальном многоплодии, осложненном развитием фето-фетального трансфузионного синдрома, обладающим минимальным риском осложнений в отношении матери.

2. Локализация плаценты по передней стенке матки не является неблагоприятным прогностическим фактором при проведении ФЛК при использовании специализированного инструментария и тщательном выборе места введения фетоскопа в полость матки и не сочетается с уменьшением срока беременности на момент родоразрешения.

3. IV стадия ФФТС до проведения ФЛК сочетается с уменьшением величины срока беременности на момент родоразрешения по сравнению с I–III стадиями, при этом наличие гемодинамических нарушений в плодово-

плацентарной системе не является неблагоприятным прогностическим фактором операции в отношении перинатальных исходов.

4. Выживаемость плодов в течение 24 часов после выполнения ФЛК является благоприятным прогностическим признаком в отношении их дальнейшего развития.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, разработке цели и задач, обобщении, анализе, статистической обработке полученных результатов. Автор лично выполнял обследование пациенток, а также принимал непосредственное участие во всех операциях и послеоперационном динамическом наблюдении.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 4 паспорта научной специальности «акушерство и гинекология».

Степень достоверности и апробация работы

Полученные результаты доложены на 31 Международном конгрессе «Плод как пациент» (Санкт-Петербург, 2015), IX междисциплинарной конференции с международным участием «Здоровая женщина — здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2016), Международном конгрессе «Большие акушерские синдромы и неонатальные синдромы — патофизиология и клиническая практика» (Санкт-Петербург, 2017), XI междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии и неонатологии «Здоровая женщина — здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2018), V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной

подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2019). Апробация работы проведена на заседании кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова и научно-проблемной комиссии ФГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты используются в лечебном процессе СПбГБУЗ «Родильный дом № 17», Перинатального центра ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, а также в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. На основании результатов диссертационного исследования опубликованы методические рекомендации по ведению пациенток с ФФТС.

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 6 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, который содержит 133 источника (24 отечественных и 109 зарубежных). Текст диссертации изложен на 119 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 15 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное состояние проблемы

Монохориальное многоплодие является беременностью крайне высокого риска в отношении неблагоприятных перинатальных исходов. Частота перинатальных потерь и преждевременных родов при монохориальных двойнях значительно превышает этот показатель при дихориальных двойнях и при одноплодной беременности. Характер специфических осложнений при данном типе многоплодия определяется ангиоархитектоникой плаценты, общей для двух плодов. ФФТС — одно из самых серьезных осложнений беременности, встречающихся исключительно при монохориальном типе многоплодия. Процесс изучения и внедрения новых методов коррекции ФФТС является наглядным примером достижений в перинатальной медицине — смена критериев диагностики от постнатальных к пренатальным, развитие пренатального прогнозирования в первой половине беременности и эффективных инновационных подходов к лечению и динамическому наблюдению на всем протяжении беременности, родоразрешения и неонатального ведения. ФФТС развивается с частотой 10–15% среди всех монохориальных двоен [25, 45, 66], что соответствует частоте 1–3 случая на 10 000 беременностей. Применение вспомогательных репродуктивных технологий, в особенности интрацитоплазматической инъекции сперматозоида и отсроченного переноса эмбриона в циклах ВРТ, увеличивает частоту развития монохориальной плацентации в 3–4 раза по сравнению с естественными циклами. В 2012 году в США было зарегистрировано 3 952 841 родов с частотой рождения двоен 33,1 на 1000, или 130 839 родов двойней, среди которых у 3%, или 3238 двоен, риск ФФТС был крайне высок [48, 52, 78].

1.2. Этапы исследования ФФТС

Первое описание наличия сосудистых анастомозов между системами гемоциркуляции плодов в монохориальной плаценте было опубликовано в 1687 году van der Wiel. В 1870 году австрийский анатом Hurler создал атлас инъекционных препаратов монохориальных плацент, демонстрирующих существование глубоких и поверхностных сосудистых анастомозов. Впервые клиническое значение этих анастомозов в плаценте было описано Shatz в 1870 году [25, 48]. Именно он, изучив инъекционные препараты плаценты, обнаружил анастомозы, соединяющие системы гемоциркуляции монохориальных близнецов, а также оценил возможный повреждающий эффект на развитие плодов и в 1886 году дал первое клиническое описание ФФТС. В 1920 году Mutel и Vermelin разделили плацентарные анастомозы по их функциональному значению на глубокие и поверхностные. Они показали значение поверхностных анастомозов для поддержания нормальной гемоциркуляции плодов и однонаправленное шунтирование крови по глубоким анастомозам, которое является основной патофизиологической причиной гемодинамического дисбаланса в системе циркуляции плодов. В 1965 году американский патолог Naue систематизировал представление о патогенезе ФФТС [25, 78]. Он описал эффект хронической депривации кровотока, приводящей к замедлению темпов роста и как следствие уменьшению размеров плода-донора. Одновременно с этим также обнаруживался эффект хронической гемодинамической перегрузки у плода-реципиента, приводящий к развитию кардиомиопатии и перегрузке правых отделов сердца с развитием легочной гипертензии. Использование ультразвукового исследования в клинической практике позволило Vajrogi с соавт. в 1980 году при монохориальном многоплодии антенатально визуализировать наличие артерио-венозных анастомозов и подтвердить их роль в развитии ФФТС. В 1999 году на основе изучения ультразвуковых проявлений ФФТС R. Quintero

предложил классификацию данного синдрома, которая широко используется в настоящее время [99].

1.3. Патогенез ФФТС

При описании ангиоархитектоники монохориальной плаценты выделяют 3 типа анастомозов: поверхностные артерио-артериальные (AA), поверхностные вено-венозные (VV) и глубокие артерио-венозные (AV).

Поверхностные сосудистые анастомозы расположены на плодовой поверхности плаценты и непосредственно соединяют между собой артерии и вены, являющиеся продолжением сосудов пуповин двух плодов. Этот тип анастомозов обеспечивает быстрый сброс крови между плодами в обоих направлениях в зависимости от разницы давления в артериальной и венозной системах обоих плодов. Считается, что ФФТС и синдром анемии-полицитемии (САП) развиваются вследствие несбалансированного шунтирования крови между плодами по васкулярным анастомозам общей для обоих плодов плаценты [45, 48]. В большинстве случаев развития монохориальной беременности трансфузия крови между плодами по глубоким AV-анастомозам сбалансирована по объему, что обеспечивает нормальное течение беременности и развитие плодов. В соответствии с гипотезой «асимметричной редукции плацентарных анастомозов», в монохориальной плаценте существует множество двунаправленных артерио-венозных сообщений на ранних сроках беременности, но по мере ее прогрессирования происходит спонтанное закрытие части этих анастомозов, что в 10–15% приводит к развитию ФФТС. Наиболее тяжелые стадии ФФТС развиваются в случаях наличия в монохориальной плаценте глубоких артерио-венозных анастомозов и отсутствия в ней поверхностных артерио-артериальных анастомозов, которые обычно играют протективную роль в сохранении баланса взаимной трансфузии крови по объему между плодами. Если количество

котиледонов плаценты, которые снабжаются артериями одного плода и дренируются веной по направлению к другому плоду, преобладает над количеством котиледонов, которые обеспечивают поток крови от этого плода в противоположном направлении, возникают условия для развития ФФТС ввиду объемного дисбаланса в системах фетоплацентарной циркуляции каждого из плодов. Артерио-артериальные анастомозы могут оказывать протективное действие и в определенной мере компенсируют артериовенозный объемный дисбаланс путем выравнивания обратного объемного кровотока между плодом-донором и плодом-реципиентом [43, 45, 48]. Роль вено-венозных анастомозов в развитии ФФТС длительное время оставалась неясной. В 2000 году Denbow с соавторами выявил корреляцию между наличием этих вено-венозных сосудистых коммуникантов в плаценте и увеличением риска антенатальной гибели плодов при ФФТС [44]. В настоящее время большинство исследователей объясняют высокую частоту перинатальных потерь при ФФТС внезапным шунтированием крови по вено-венозным анастомозам из системы гемоциркуляции одного плода к другому [44, 132, 133].

При всех вариантах монохориального многоплодия существуют сосудистые анастомозы плаценты (рисунок 3) и, как следствие, имеет место трансфузия крови между плодами, однако диагноз ФФТС значительно чаще устанавливается при диамниотических по сравнению с моноамниотическими двойнями. Этот факт объясняется тем, что при моноамниотическом многоплодии большинство анастомозов являются двунаправленными поверхностными, что позволяет поддерживать объемный баланс взаимных трансфузий, тогда как при диамниотических двойнях преобладают глубокие однонаправленные артериовенозные анастомозы, наличие которых создает условия для преимущественной однонаправленной трансфузии от плода-«донора» к плоду-«реципиенту» [120].

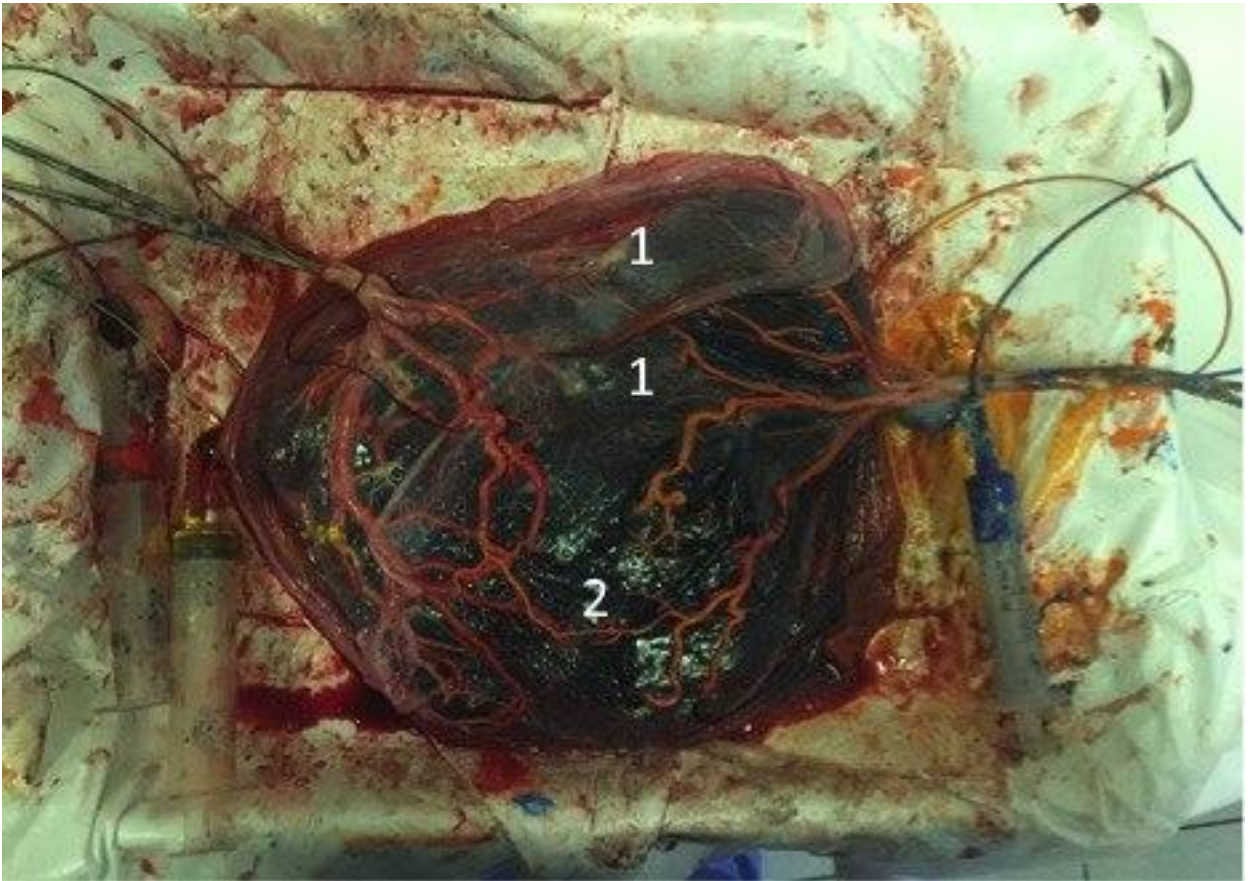


Рисунок 3 — Инъекционный препарат плаценты при ФФТС:

- 1 — глубокие артерио-венозные анастомозы после коагуляции,
 2 — поверхностный артерио-артериальный анастомоз

Кроме того, при монохориальных моноамниотических двойнях постановка диагноза ФФТС затруднена ввиду наличия единой амниотической полости и отсутствия основного ультразвукового диагностического критерия данного синдрома — симптома «многоводие-маловодие».

Особенности ангиоархитектоники монохориальной плаценты и патологическое по направлению и объему шунтирование крови по ее сосудистым анастомозам не являются единственными факторами, определяющими развитие ФФТС. В настоящее время активно обсуждаются теории развития ФФТС как следствия нарушения регуляции транспорта жидкости через плацентарный барьер и амниотические оболочки. Вајогіа с соавторами в 2003 году исследовал роль натриуретического пептида в регуляции объема амниотической жидкости при

монохориальных двойнях, осложненных ФФТС. Полученные авторами данные показали, что концентрация натриуретического пептида в крови плодов коррелирует с количеством амниотической жидкости у каждого из них. Концентрации натриуретического пептида в крови плодов-реципиентов при многоводии были почти в 7 раз выше, чем у плодов-доноров, у которых имело место маловодие. Эта же группа авторов исследовала при ФФТС содержание в крови у обоих плодов потенциального вазоконстрикторного фактора эндотелина-1. Было установлено, что при тяжелых стадиях ФФТС в крови у плодов-реципиентов имеет место достоверное повышение концентрации эндотелина-1, однако патофизиологический механизм этого факта однозначно не установлен. По одной из гипотез причиной повышенной выработки эндотелина в крови плода-реципиента является развитие гипоксии вследствие нарушения газообмена в принадлежащей ему части плаценты [81, 119, 129].

Важную роль в патофизиологической цепи развития ФФТС играют изменения функции системы ренин-ангиотензин, активность которой значительно активизируется у плода-донора и подавляется у плода-реципиента. Увеличение концентрации ренина и ангиотензина в крови снижает интенсивность почечного и плацентарного кровотока у плода-донора, приводя у него к олигурии, маловодию и замедлению темпов роста его органов и всего организма в целом. Кроме того, повышенная концентрация эндотелина-1 в крови плода-реципиента и поступление к нему по анастомозам плаценты крови от плода-донора с повышенными концентрациями ангиотензина может быть причиной гипертензивной кардиомиопатии у плода-реципиента. Таким образом, можно констатировать, что дисбаланс вазоактивных веществ, участвующих в регуляции гемодинамики и водно-электролитного обмена, является существенным звеном в патогенезе ФФТС [81, 119, 129].

При монохориальных двойнях нарушение развития части плаценты, обеспечивающей метаболизм плода-донора, приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления в бассейне его циркуляции, что

является дополнительным фактором, способствующим трансфузии крови по направлению к плоду-реципиенту. Таким образом, плод-донор страдает от гиповолемии вследствие шунтирования значимого объема его крови в систему циркуляции плода-реципиента, а также гипоксемии и впоследствии гипоксии, развивающихся вследствие относительной плацентарной недостаточности, связанной с нарушением метаболизма и васкулогенеза плаценты. Гиперволемию у плода-реципиента вследствие поступления избыточных объемов крови за счет ее трансфузии от донора компенсируется за счет повышенной мочепродукции и полиурии. Однако при этом в крови плода-реципиента происходит относительное повышение концентрации протеинов, что повышает онкотическое давление его плазмы и обуславливает повышенный транспорт жидкости через плацентарный барьер из материнской циркуляции, тем самым усугубляя гиперволемию, повышение мочепродукции и степени выраженности многоводия.

Прогрессирующая сердечно-сосудистая дисфункция в сочетании с гиперволемией и метаболическими нарушениями у плода-реципиента в ряде случаев тяжелого течения ФФТС приводит к развитию у него асцита и генерализованного отека, что при отсутствии своевременной терапии может вызывать его антенатальную гибель. В момент антенатальной гибели плода-реципиента происходит острое падение артериального давления в его сердечно-сосудистой системе, что в условиях функционирующих плацентарных анастомозов между системами циркуляции плодов вызывает острую дополнительную трансфузию крови от плода-донора к погибшему плоду-реципиенту. Подобное массивное трансплацентарное «кровотечение» вызывает острое падение давления в системе циркуляции плода-донора, ишемию его внутренних органов, особенно ткани головного мозга, что часто завершается и его антенатальной гибелью.

Прогрессирование нарушений плодово-плацентарной гемодинамики в системе циркуляции плода-донора может явиться основной причиной его гибели. В этом случае у выжившего плода-реципиента также возможно развитие

массивного трансплацентарного «кровотечения» в сосудистое русло погибшего плода-донора. Однако в условиях гиперволемии у плода-реципиента острое шунтирование крови по еще открытым плацентарным анастомозам ввиду снижения пред- и постнагрузки в ряде случаев может даже улучшить кардиальную функцию плода-реципиента и прогноз в отношении его дальнейшего развития.

ФФТС сопровождается выраженным многоводием плода-реципиента и перерастяжением миометрия, которые часто являются основными причинами быстрого прогрессирования истмико-цервикальной недостаточности, нарушения целостности плодовых оболочек и последующего преждевременного излития околоплодных вод — что в совокупности определяет высокую частоту преждевременных родов и перинатальной заболеваемости и смертности при данном осложнении монохориального многоплодия. В случаях антенатальной гибели одного плода при беременности, осложненной ФФТС, тяжелые неврологические нарушения у выживших новорожденных обусловлены как недоношенностью, так и последствиями нарушений гемодинамики головного мозга, почек и миокарда [73, 76, 77].

1.4. Клинические проявления ФФТС

Основным патофизиологическим механизмом развития ФФТС является сочетание гиперволемии в системе циркуляции плода-реципиента и гиповолемии в циркуляции у плода-донора, к которым в последующем присоединяются вторичные кардиоваскулярные нарушения у обоих плодов. Следует принимать во внимание, что признаки гипо- и гиперволемии изменяются в течение беременности, поэтому клиническая картина проявлений ФФТС в первом и втором триместрах беременности имеют значимые различия.

В конце первого — начале второго триместра беременности мочепродукция плодов вносит небольшой вклад в общее количество околоплодных вод в амниотической полости. Ввиду этого проявления гипо- и гиперволемии не имеют выраженных различий в объемах амниотических полостей будущих плодов-реципиентов и плодов-доноров. После 16 недели мочепродукция плодов становится основным источником околоплодных вод и в случаях развития ФФТС при ультразвуковом исследовании в амниотических полостях реципиента и донора проявляется основной клинический симптом многоводие-маловодие. В конце первого триместра беременности одним из признаков дисбаланса гемодинамики в системах циркуляции плодов при монохориальном многоплодии может являться дискордантность величин толщины воротникового пространства у плодов. Его увеличение у будущего плода-реципиента может рассматриваться как маркер нарушения венозного и лимфатического возврата, а в сочетании с патологическим изменением кровотока в венозном протоке с реверсным кровотоком в фазу сокращения предсердий и трикуспидальной регургитацией — как первые симптомы кардиальной дисфункции. Во втором триместре ведущим симптомом ФФТС является постепенное развитие полиурии у плода-реципиента и олигурии у плода-донора. Нарастающее многоводие и кардиоваскулярные нарушения у плодов определяют риск преждевременных родов, поражения внутренних органов и мертворождения. Гиперволемия реципиента проявляется при ультразвуковом исследовании наличием увеличенного в объеме перерастянутого мочевого пузыря, с нарушенной функцией его сократимости и увеличением размера максимального кармана амниотической жидкости. У плода-донора снижается частота опорожнения мочевого пузыря вплоть до невозможности зафиксировать его наполнение при ультразвуковом исследовании в течение 60 минут непрерывного наблюдения. Проявлением кардиальной дисфункции при ФФТС являются атриовентрикулярная регургитация и реверсивный кровоток в дуге аорты. Последующее повышение пульсационного индекса в венозном протоке и наличие пульсовых волн в вене пуповины

отражают пренатальное развитие сердечной недостаточности вплоть до формирования отека плода.

В третьем триместре беременности в клинических проявлениях ФФТС на первый план выходит диссоциация роста плодов и объема околоплодных вод, а также повышение сократительной активности матки, которая может отрицательно влиять на состояние гемодинамики обоих плодов. Клинические проявления со стороны матери обусловлены развитием выраженного многоводия, которое вызывает перерастяжение миометрия матки, укорочение шейки матки и последующее развитие преждевременных родов. Довольно редким осложнением ФФТС может явиться развитие синдрома зеркала или синдрома Баллантайна, выражающегося в анасарке у матери на фоне генерализованного отека плода. Этот синдром описан при различных патологических состояниях, сопровождающихся формированием генерализованного отека плода и плаценты, в том числе и при развитии тяжелого течения ФФТС. Клиническая картина синдрома Баллантайна у беременной включает в себя появление выраженных отеков (80–100%), гипертензии (57–78%) и протеинурии (20–56%). Тяжелое течение в 21,4% случаев этого синдрома может сопровождаться развитием отека легких у матери [81, 84]. В то же время после родоразрешения все симптомы этого синдрома у родильницы самостоятельно купируются в течение одной-двух недель. В случае появления синдрома Баллантайна у беременной при многоплодии следует исключить наличие ФФТС.

Кроме хронического течения ФФТС, развивающегося в конце первой половине беременности, у 1,8–2,5% беременных с монохориальным многоплодием возможно развитие острой формы синдрома, обычно при сроке беременности более 32 недель [81]. Его развитие сопровождается появлением синдрома анемии-полицитемии у плодов, выражающегося появлением разницы уровней гемоглобина в крови у плодов более 80 г/л при отсутствии ретикулоцитоза у анемизированного плода.

Возможными причинами острого развития ФФТС являются:

1. Увеличение диаметра сосудов плаценты на фоне прогрессирования беременности, что может способствовать сбросу значительного количества крови в циркуляцию одного из плодов по всем типам плацентарных анастомозов.
2. Развитие острого тромбоза плацентарных анастомозов, что приводит к нарушению компенсации гемодинамического дисбаланса.
3. Внезапная гипотензия или брадикардия одного из плодов, например при компрессии пуповины, что может приводить к острому сбросу крови по артерио-артериальным анастомозам.
4. Появление выраженных маточных сокращений или родовой деятельности, приводящих к изменению внутривенного кровотока [81].

В течение последнего десятилетия в литературе описано крайне мало случаев острого ФФТС, что во многом связано с увеличением частоты планового оперативного родоразрешения при монохориальных двойнях, а также с более широким успешным применением лазерной хирургии при беременности. Серьезную проблему представляет выявление признаков острого ФФТС в родах для предотвращения гибели плодов и их заболеваемости. Любые отклонения при мониторинге сердечной деятельности плодов в родах, такие как тахикардия, брадикардия, синусоидальный ритм и снижение вариабельности, должны расцениваться как потенциальные признаки острой фето-фетальной трансфузии и показание для экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения.

1.5. Диагностика ФФТС

Диагностика ФФТС основана на установлении определенных ультразвуковых критериев, к которым относятся:

- 1) монохориальность многоплодия;
- 2) величина максимального кармана околоплодной жидкости в амниотической полости одного плода (донора) менее 2,0 см и более 8,0 см у другого плода (реципиента). В последние годы рядом исследователей критерием многоводия после 20 недель беременности принято считать максимальный карман околоплодных вод реципиента более 10,0 см [45, 48].

Ввиду разнообразия клинических признаков ФФТС для описания его ультразвуковой картины в 1999 году Quintero [99] была предложена классификация, которая по настоящее время является общепринятой.

Стадия I: наличие только основного критерия ФФТС — многоводие в амниотической полости плода-реципиента и маловодие в амниотической полости плода-донора.

Стадия II: наличие основного критерия ФФТС при отсутствии визуализации мочевого пузыря плода-донора при 60-минутном ультразвуковом исследовании.

Стадия III: в дополнение к вышеописанным проявлениям — наличие выраженных нарушений гемодинамики (при доплерометрии кривых скоростей кровотока нулевой или реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины, реверсный кровоток в венозном протоке или двух- или трехфазный кровоток в вене пуповины) минимум у одного из плодов.

Стадия IV: развитие отека у одного из плодов.

Стадия V: гибель одного или обоих плодов.

Применение диагностических критериев и классификации по Quintero [66] позволяет сопоставлять результаты различных методов лечения ФФТС и прогнозировать перинатальные исходы выживаемости после внутриматочных хирургических вмешательств. Некоторые исследователи предлагают дополнить классификацию Quintero, поскольку в ней не учитывается степень выраженности сердечной недостаточности плода-донора и прогрессирование кардиомиопатии у плода-реципиента [29, 42, 80]. Исследователями из Детской больницы Филадельфии (СНОР) в 2007 году была предложена система, которая учитывала

целый ряд эхокардиографических параметров функции сердца плода-реципиента. Проведенные исследования показали, что эта система завышает стадию ФФТС по сравнению с классической и не позволяет формировать адекватный прогноз в отношении выживания плодов после проведения фетоскопической лазерной коагуляции. В настоящее время большинство исследователей считает, что нет достаточных клинических данных для отказа от применения классификации Quintero, однако выявление признаков сердечной дисфункции плодов может быть полезным в отношении прогнозирования прогрессирования ранних стадий ФФТС и результатов их лечения методом фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты.

Диагностика развития ФФТС на ранних стадиях крайне важна для своевременного направления этих пациенток в специализированный центр для определения показаний к проведению его внутриматочной хирургической лазерной коррекции, поскольку выполнение фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов до развития признаков сердечной недостаточности у плодов существенно улучшает перинатальные исходы.

1.6. Диагностика и принципы наблюдения монохориального многоплодия

Все случаи многоплодной беременности можно разделить на две группы — спонтанные беременности и индуцированные, развившиеся в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Спонтанно развившаяся многоплодная беременность диагностируется в большинстве случаев только при проведении планового ультразвукового исследования в конце первого триместра беременности, с 11-й по 14-ю неделю. Индуцированная многоплодная беременность обычно диагностируется на более ранних сроках — с 6-й по 8-ю неделю во время контрольных ультразвуковых исследований после применения методов вспомогательных репродуктивных технологий. Определение

хориальности при выявлении многоплодия является «краеугольным камнем», на котором основывается весь процесс определения дальнейшей тактики ведения многоплодной беременности. До однозначного определения типа плацентации все беременные двойней должны расцениваться как пациентки группы риска по развитию ФФТС и других специфических осложнений монохориального многоплодия. Определение хориальности наиболее достоверно возможно в первом триместре беременности. Хориальность может быть установлена на ранних сроках беременности, начиная с 5 недель, когда при использовании трансвагинального ультразвукового исследования становится возможным определение нескольких плодных яиц, разделенных гиперэхогенным контуром хориальной ткани. При наличии единого хориального контура к 7–8-й неделе беременности появляется возможность визуализировать межамниотическую мембрану в виде линейной эхоструктуры, разделяющей амниотические полости двух плодов, что позволяет установить диагноз монохориального диамниотического многоплодия. Таким образом, к 9-й неделе беременности можно с большой достоверностью установить полный тип многоплодной беременности. При ультразвуковом исследовании в конце I триместра для проведения дифференциальной диагностики между монохориальной и дихориальной беременностью необходимо визуализировать структуры межамниотических оболочек в месте их отхождения от хориальной пластины. Дифференциальный диагноз основывают на выявлении при ультразвуковом исследовании Т- или λ -признаков. Λ (лямбда)-признак представляет собой эхографическое образование треугольной формы в области слияния амниотических оболочек с плодовой поверхностью хориона, содержащее в своем основании структуры, схожие по своей эхогенности с хориальной тканью, что свидетельствует о наличии дихориальной двойни. Т-признак, свидетельствующий о наличии монохориальной двойни, характеризуется отхождением амниотических оболочек от хориальной пластины под прямым углом, при этом в месте отхождения амниотических оболочек между ними отсутствует ткань хориона.

В первом триместре монохориальной беременности к ультразвуковым маркерам развития ФФТС при ее дальнейшем прогрессировании относят дискордантность величин копчико-теменного размера плодов более чем на 25%, дискордантность толщины воротникового пространства и отсутствие или реверсивный кровоток в венозном протоке в фазу сокращения предсердий на доплерометрических кривых [63].

Монохориальные двойни требуют наиболее тщательного наблюдения, учитывая, что уже в начале второго триместра беременности сроки появления признаков ФФТС и темп его прогрессирования крайне вариабельны. В этой связи ранняя диагностика ФФТС обеспечивает возможность своевременного его лечения и позволяет существенно повлиять на увеличение сроков вынашивания беременности и тем самым улучшить прогноз в отношении выживаемости плодов.

Согласно рекомендациям ISUOG (2017) при монохориальном многоплодии, начиная с 16 недель беременности, показано проведение динамического ультразвукового наблюдения каждые 2 недели. При ультразвуковом исследовании необходимо оценить величины максимального и минимального карманов в обеих амниотических полостях, размеры мочевых пузырей у плодов и динамику их фетометрических показателей. При подозрении на формирование ФФТС, первым признаком которого будет дисбаланс количества околоплодных вод в амниотических полостях, ультразвуковое исследование должно производиться еженедельно. При выявлении основного проявления ФФТС — наличия симптома «многоводия-маловодия» — характер визуализации и динамики наполнения мочевых пузырей плодов, результаты доплерометрии кровотока в фетоплацентарных системах позволяют установить стадию синдрома и принять решение о проведении адекватных лечебных внутриматочных вмешательств.

В процессе наблюдения монохориальных двоен необходим динамический контроль длины шейки матки при трансвагинальной цервикометрии, что является

основным методом своевременного выявления истмико-цервикальной недостаточности и ее коррекции с применением препаратов прогестерона и/или акушерского пессария.

Хотя показатели различия предполагаемой массы плодов во второй половине беременности не входят в диагностические критерии ФФТС, было показано, что при селективным замедлении роста одного из плодов впоследствии при монохориальной беременности в 20% случаев развивается ФФТС, и у 30% плодов в анализах их крови в третьем триместре к моменту родов развивается значимая дискордантность величин гемоглобина [63].

Принимая во внимание повышенный риск анеуплоидий и врожденных аномалий у плодов при МХДА, всем беременным двойней показано детальное ультразвуковое исследование, включая эхокардиографию при скрининге как в первом, так и во втором триместрах беременности. Структурные аномалии развития у плодов при МХДА двойнях в 10% случаев являются конкордантными, а в 6% особенности развития выявляются только у одного из плодов. Наиболее частыми аномалиями развития у плодов являются врожденные нарушения строения сердечно-сосудистой или центральной нервной системы, а также урогенитальные аномалии, включая дисгенезии клоаки. Среди аномалий развития центральной нервной системы преобладают поражения желудочковой системы головного мозга в виде вентрикуломегалии и гидроцефалии, а также по сравнению с одноплодной беременностью увеличена частота диагностирования микроцефалии [63, 109].

Оболочечное прикрепление пуповины при монохориальных двойнях, как при наличии ФФТС, так и при его отсутствии, сопровождается повышением риска аномалий развития плодов, замедления темпов их роста, выраженной диссоциации роста плодов, а также их антенатальной гибели [41]. Степень выраженности диссоциации размеров плодов при монохориальном многоплодии сочетается с неравномерным распределением между двумя плодами площади плаценты, а, следовательно, и объема ее сосудистой сети. При визуальном

осмотре плодовых поверхностей плаценты неравномерное распределение ее площади между плодами проявляется в значимом смещении по направлению к месту отхождения одной из пуповин линии «экватора» — линии отхождения от плодовой поверхности плаценты межамниотических оболочек. При ФФТС малая площадь плаценты и оболочечное прикрепление пуповины чаще имеет место у плодов-доноров, что ухудшает прогноз в отношении их антенатального развития и постнатальной выживаемости. Учитывая вышеизложенное, при выявлении в I триместре аномалий прикрепления пуповины, пациентки при МХДА беременности требуют особенно тщательного динамического ультразвукового наблюдения, учитывая высокий риск раннего развития и тяжелого течения ФФТС с неблагоприятным перинатальным прогнозом для обоих плодов.

1.7. Лечение ФФТС

Уровень перинатальной смертности при возникновении ФФТС и его естественном течении достигает 80–95% [45, 48, 52, 66, 81]. В целях лечения ФФТС предложены различные корригирующие инвазивные внутриматочные вмешательства: селективная редукция одного плода из двойни, амниоредукция и фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты. Факторами, влияющими на выбор тактики ведения беременности и метода лечения данного осложнения монохориального многоплодия, являются срок беременности на момент выявления ФФТС, его стадия, наличие признаков истмико-цервикальной недостаточности и угрозы прерывания беременности, а также технические ограничения для проведения внутриматочных вмешательств, в частности отсутствие безопасного доступа в амниотическую полость плода-реципиента в обход плаценты. Селективная остановка жизнедеятельности одного из плодов в целях предотвращения прогрессирования ФФТС применяется в настоящее время крайне редко. Применение подобного вмешательства может быть обсуждено при

критических состояниях плодово-плацентарной гемодинамики и высоком риске гибели одного из плодов, связанных с крайними степенями замедления его роста или наличием у него некорректируемых аномалий развития. Учитывая взаимозависимость при МХДА беременности фетоплацентарных циркуляций друг с другом, для остановки жизнедеятельности компромиссного плода может быть использована только лазерная или биполярная коагуляция одновременно всех трех сосудов его пуповины. Тем самым прекращение кровотока в пуповине позволяет предотвратить острую трансфузию крови от развивающегося плода в сосудистое русло тела редуцируемого плода в момент остановки жизнедеятельности последнего.

Оптимальная тактика ведения I стадии ФФТС до настоящего времени однозначно не определена. Принимая во внимание возможность отсутствия признаков утяжеления течения I стадии ФФТС по мере прогрессирования беременности, а также описанное в некоторых случаях спонтанное его разрешение, оценка эффективности различных методов антенатального ведения беременности при этом осложнении беременности требует дальнейших исследований. В этой связи, до получения данных рандомизированных исследований, при I стадии ФФТС возможно применение как консервативно-выжидательной тактики, так и серийных амниоредукций или лазерной хирургической внутриматочной коррекции этого синдрома. Однако при выявлении быстрого прогрессирования многоводия при укороченной шейке матки даже при наличии визуализации мочевых пузырей у обоих плодов, свидетельствующем об отсутствии перехода во II стадию ФФТС, требуется проведение ФЛК [9, 59, 69, 85].

В настоящее время имеет место консенсус, что при выявлении II–IV стадии ФФТС при сроке беременности 16–26 недель методом выбора лечения является проведение ФЛК. ФЛК при монохориальном многоплодии позволяет удалить непосредственную патофизиологическую причину развития синдрома, поскольку коагуляция глубоких артерио-венозных сосудистых анастомозов плаценты

приводит к прекращению кровообращения между двумя системами гемоциркуляции плодов [96, 98, 101]. Эта операция выполняется при помощи фетоскопа диаметром 3,3 мм, введение которого в амниотическую полость плода-реципиента позволяет проводить непосредственную визуализацию на плодовой поверхности плаценты сосудистых анастомозов между системами циркуляции плодов. После выявления коммуникантных анастомозов выполняют их коагуляцию с применением энергии лазерного луча, которая проводится в амниотическую полость посредством кварцевого оптического волокна, введенного через операционный канал эндоскопа (рисунки 4, 5).

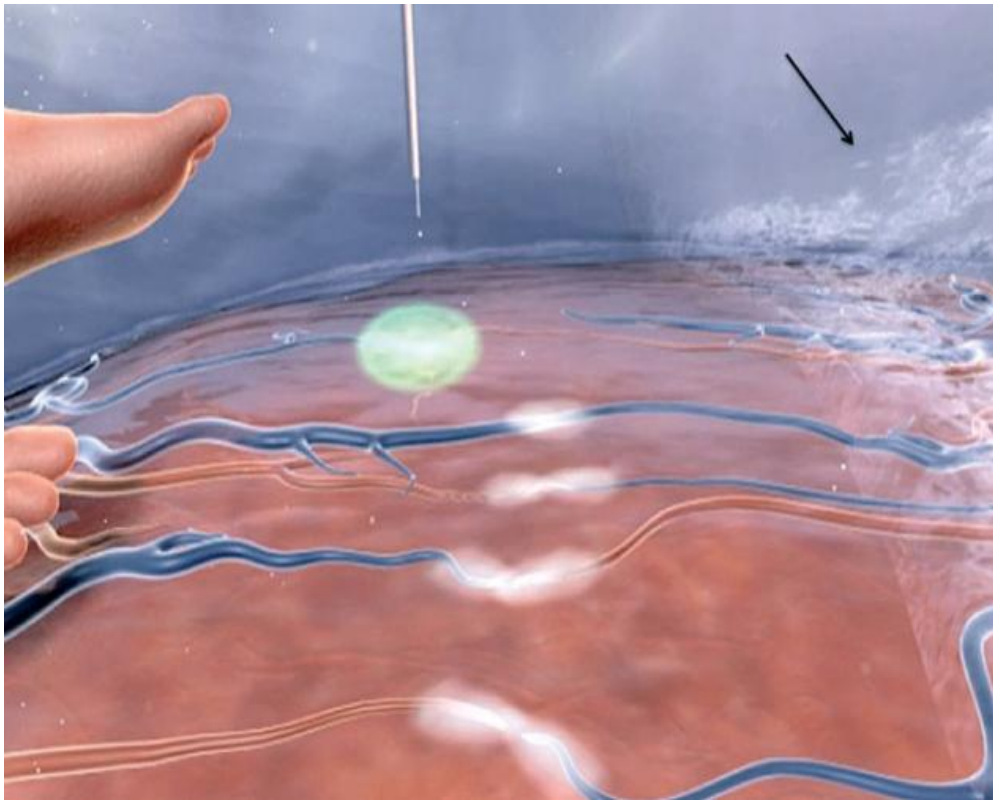


Рисунок 4 — Схема выполнения селективной лазерной коагуляции анастомозов плаценты; стрелкой показана амниотическая мембрана [Ruano R. et al., 2013]



Рисунок 5 — Вид артерио-венозного анастомоза на плодовой поверхности плаценты при фетоскопии

Со времени начала клинического применения ФЛК было предложено несколько модификаций технологии ее выполнения. На первых этапах использования ФЛК выполняли коагуляцию всех сосудов на плодовой поверхности плаценты, которые пересекают межамниотическую мембрану [96, 97]. Однако определенная часть артериальных и венозных сосудов плода-донора, пересекая межамниотическую мембрану, формирует артерио-венозную систему котиледонов, которая принадлежит только этому плоду и не имеет анастомозов с сосудистой системой плода-реципиента. В этой связи подобные сосуды не играют какой-либо роли в развитии ФФТС и их коагуляция не только не повлияет на течение ФФТС, но и приведет к сокращению объема плацентарной циркуляции, обмена газов и питательных веществ в части плаценты, принадлежащей плоду-донору. Учитывая этот факт, Quintero с соавторами [97] предложили методику селективной лазерной коагуляции сосудистых анастомозов, при которой на плодовой поверхности плаценты коагулируются не все сосуды, пересекающие

межамниотическую мембрану, а только те, которые участвуют в образовании артерио-венозных анастомозов между системами циркуляции плода-донора и плода-реципиента. При выполнении ФЛК необходимо учитывать, что артерио-венозные анастомозы между циркуляциями плодов могут быть анатомически расположены даже на весьма значительном удалении от межамниотической перегородки.

Сравнение перинатальных исходов при лечении ФФТС с применением серийных амниоредукций и фетоскопической лазерной селективной коагуляции анастомозов плаценты было проведено в рандомизированном контролируемом исследовании Eurofetus [101, 104]. На этапе планирования исследования предварительный статистический анализ показал, что для достижения значимых различий между результатами применения этих двух методов коррекции ФФТС необходимо включить в исследование 172 пациентки. Однако уже после рандомизации в исследовании 142 пациенток были получены статистически достоверные различия в отношении перинатальной выживаемости хотя бы одного плода в группах, которая составила 76% в группе лазерной коагуляции и только 56% в группе амниоредукции, в связи с чем уже на этом этапе исследования оно было остановлено [101, 104]. Кроме того, это исследование выявило достоверное различие между группами по общей продолжительности беременности, которая составила при серийных амниоредукциях и фетоскопической лазерной коагуляции 29 и 33 недели, соответственно [39]. В группе пациенток, у которых лечение ФФТС проведено при помощи серийных амниоредукций, частота отдаленных неврологических нарушений и перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных была значительно выше, чем после применения ФЛК, — 14% и 6%, соответственно [101]. После публикации результатов исследования Eurofetus ФЛК анастомозов плаценты была признана методом выбора при планировании лечения ФФТС.

В последние годы Quintero предложил третью модификацию операции — последовательную селективную лазерную коагуляцию анастомозов [96]. Ее

техника предполагает первоочередную коагуляцию артерио-венозных анастомозов, направляющихся от донора к реципиенту, и только затем коагуляцию оставшихся анастомозов, отводящих кровь от плода-реципиента к плоду-донору [96]. Выполнение лазерной абляции анастомозов в такой последовательности позволяет во время операции предотвратить трансфузию дополнительного объема крови от плода-донора в систему гемодинамики реципиента. При этом частота выживаемости хотя бы одного плода из двойни при внедрении последовательной селективной коагуляции существенно не увеличилась и составила 91%, по сравнению с обычной селективной коагуляцией — 88%. Однако по данным авторов, последовательная селективная лазерная коагуляция анастомозов позволила увеличить частоту выживаемости обоих плодов и сократить частоту гибели плода-донора после операции по сравнению с таковыми после простой селективной лазерной коагуляцией. Необходимо отметить, что это исследование не было рандомизированным, а результаты отдаленных неврологических осложнений у выживших новорожденных авторами представлены не были. Это не позволяет сделать однозначное заключение о преимуществах методики последовательной над обычной селективной лазерной коагуляцией и объясняет сомнения, высказываемые рядом исследователей об ее более высокой эффективности [90].

Противопоказания для выполнения ФЛК при развитии ФФТС при монохориальном многоплодии схожи с противопоказаниями для других лечебно-диагностических внутриматочных вмешательств во время беременности. К основным из них относятся клинические признаки прерывания беременности и клиничко-лабораторные признаки инфекционного процесса. Истмико-цервикальная недостаточность, сопровождающаяся укорочением длины цервикального канала шейки матки, сочетается с повышением частоты преждевременных родов и требует коррекции с применением гестагенов или постановки акушерского пессария. Так как клиническая эффективность применения акушерского пессария при многоплодной беременности в отношении

профилактики преждевременных родов однозначно не определена, для обоснования его применения после ФЛК необходимы дальнейшие исследования [33].

ФЛК анастомозов плаценты может быть связана с развитием ряда осложнений, которые условно можно разделить на три группы: осложнения самого инвазивного внутриматочного вмешательства, которые обуславливают невозможность выполнения ФЛК, осложнения со стороны матери и осложнения со стороны плодов во время и после этой операции.

Оптимально ФЛК должна являться первым внутриматочным вмешательством при лечении ФФТС и предшествовать амниоредукции. Выполнение амниоредукции до ФЛК может вызвать клинически значимое нарушение целостности амниотической мембраны и приводить к преждевременному излитию вод, а также может являться причиной кровотечения в амниотическую полость вследствие нарушения целостности сосудов миометрия, что значительно ухудшает визуализацию внутриматочных структур при фетоскопии.

Осложнения в отношении плодов после проведении ФЛК при монохориальном многоплодии составляют около 18% [25, 38, 39] и заключаются в рецидиве ФФТС, развитии синдрома анемии-полицитемии, синдрома гибели одного плода или гибели обоих плодов.

Большинство исследователей считают, что рецидив ФФТС развивается вследствие пропуска при плацентоскопии мелких периферически расположенных артерио-венозных анастомозов, неполной коагуляции или реканализации крупных анастомозов после проведенной их лазерной абляции. Таким образом, рецидив фето-фетального трансфузионного синдрома после ФЛК связан с продолжением функционирования резидуальных анастомозов, соединяющих системы циркуляции плодов. Даже в случае успешной ФЛК, после которой беременность закончилась рождением двух живых плодов, постнатальные исследования плацент при контрастировании артериальной и венозной сети

сосудов плаценты показали сохранение потенциально способных вызвать рецидив ФФТС резидуальных анастомозов на плодовой поверхности плаценты в трети случаев проведенных внутриматочных вмешательств [39].

Рецидив клинических проявлений ФФТС после ФЛК развивается в течение нескольких недель после вмешательства, что показывает необходимость тщательного динамического ультразвукового наблюдения за развитием беременности и контроля за состоянием плодов вплоть до родоразрешения. Профилактика рецидива ФФТС после ФЛК может состоять в повторном визуальном контроле полноты выявления и коагуляции всех анастомозов перед удалением фетоскопа из полости матки, а частота развития рецидивов снижается при увеличении опыта хирурга, выполняющего ФЛК.

В большинстве случаев рецидива ФФТС повторное выполнение ФЛК затруднено ввиду ухудшения условий визуализации в полости матки, связанного с попаданием в амниотическую жидкость примеси крови вследствие даже небольших по объему кровотечений в амниотическую полость, обусловленных повреждением сосудов стенки матки или при коагуляции анастомозов сосудов на плодовой поверхности плаценты. Несмотря на это, при развитии рецидива ФФТС на фоне крайней незрелости плодов показано проведение повторной ФЛК в целях выявления и коагуляции оставшихся функционирующими анастомозов, что потенциально повышает вероятность достижения более оптимальных сроков беременности для успешного родоразрешения и их постнатального развития. В случаях технической невозможности визуализации анастомозов и их коагуляции ввиду примеси крови в амниотической жидкости вследствие имевшего место интраамниотического кровотечения фетоскопия заканчивается удалением избытка околоплодных вод из амниотической полости плода-реципиента, и дальнейшее ведение ФФТС осуществляется с использованием серийных амниоредукций [56].

Как отмечалось ранее, развитие синдрома анемии-полицитемии после ФЛК объясняется пропуском и продолжением функционирования сформированных

сосудами малого диаметра однонаправленных анастомозов, часто располагающихся за пределами плодовой поверхности плаценты, но обеспечивающих небольшое по объему, но постоянное однонаправленное шунтирование крови от одного плода к другому [39, 56, 102].

Одним из наиболее частых осложнений фетоскопии и ФЛК является преждевременное излитие околоплодных вод, частота которого варьирует от 15 до 34% [56]. Если преждевременное излитие околоплодных вод происходит в течение до 21 дня после операции, то оно считается непосредственно связанным с проведением фетоскопического вмешательства. По данным ряда исследований преждевременное излитие околоплодных вод в течение первой недели после ФЛК происходит в 7%, в течение 7–21 дней — в 5%. Преждевременное излитие околоплодных вод, являясь непосредственной причиной ранних преждевременных родов, играет ведущую роль в относительно высокой частоте перинатальных потерь после ФЛК [39, 56, 102].

Отслоение плодовых оболочек от внутренней поверхности матки в месте введения фетоскопа в ее полость является фактором, провоцирующим преждевременное излитие околоплодных вод, инфицирование и последующие преждевременные роды. По данным Nabli [56], расслоение хориальной и амниотической оболочек имеет место в 5% случаев после ФЛК, в то же время Рараппа с соавт. [87] выявили подобное осложнение в 20% выполненных ФЛК, однако ретроспективная оценка исходов при расслоении оболочек после фетоскопии показала, что преждевременное излитие околоплодных вод происходит только у трети пациенток при расслоении оболочек после вмешательства. Было установлено, что частота расслоения оболочек в месте введения фетоскопа увеличивается при наличии умеренного многоводия реципиента, по сравнению с таковой при выраженном многоводии, что можно объяснить протективным действием повышенного внутриамниотического давления при проведении фетоскопии [56].

Следующим осложнением ФЛК является разрыв межамниотической мембраны между плодами и появление сообщения между двумя амниотическими полостями — септостомия. Следствием септостомии является ятрогенное формирование псевдомоноамниотической двойни. Наличие дефекта межамниотических мембран может создавать условия для развития такого грозного осложнения как коллизия пуповин плодов. Однако нужно отметить, что после септостомии ввиду позднего формирования псевдомоноамниотической двойни коллизия пуповин плодов имеет место значительно реже по сравнению с таковой при естественных моноамниотических двойнях — 5% и 42–95%, соответственно [62, 83].

Синдром амниотических тяжей и возникновение связанных с ними поперечных редукций конечностей у плодов значительно чаще описаны среди монохориальных двоен по сравнению с дихориальными. По данным Nabli, синдром амниотических тяжей после ФЛК, обусловленный ятрогенным нарушением целостности межамниотической оболочки при проведении внутриматочных вмешательств, описан в 3% случаев [56]. В 1,8% случаев развитие этого синдрома приводит к возникновению поперечной редукции конечностей, которые чаще наблюдались у плода-реципиента, особенно при гибели плода-донора [110].

После проведения ФЛК антенатальная гибель одного из плодов регистрируется в более чем трети случаев, достигая 37%, при этом частота этого осложнения по неустановленным пока причинам выше при II стадии ФФТС по сравнению с другими стадиями ФФТС [105]. В 30% случаев гибель одного плода из двойни происходит в течение 48 часов после внутриматочного вмешательства, при этом вероятность гибели плодов-доноров и плодов-реципиентов приблизительно одинакова [105].

В случае антенатальной гибели одного плода у второго продолжающего развиваться плода может остро развиваться анемия, вследствие трансфузии его крови по плацентарным анастомозам плаценты в сосудистую систему погибшего

плода. Изменения гемодинамики у выжившего плода сразу после гибели второго плода можно сравнить с перераспределением крови вследствие острой кровопотери. В случае гибели плода-реципиента вследствие падения давления в его системе циркуляции в последнюю происходит обратная трансфузия крови из кровеносной системы плода-донора по всем анастомозам плаценты вне зависимости от их исходного направления. Эта острая трансфузия приводит к еще большей исходной гиповолемии и анемизации плода-донора, что часто также заканчивается его внутриутробной гибелью в последующем. При гибели плода-донора прогноз для реципиента более благоприятный.

При ФФТС у реципиента имеет место постепенное развитие правожелудочковой сердечной недостаточности, которая возникает вследствие перегрузки объемом и повышенной постнагрузки, что впоследствии приводит к формированию стеноза легочной артерии. В момент антенатальной гибели плода-донора трансфузия крови в его сосудистую систему по анастомозам плаценты от развивающегося плода-реципиента уменьшает объем циркулирующей крови плодово-плацентарной циркуляции последнего. Уменьшение ОЦК в сердечно-сосудистой системе плода-реципиента в последующем может положительно способствовать достаточно быстрому восстановлению сократительной функции его сердца. В связи с этим ранняя гибель плода-донора при ФФТС может сыграть даже положительную роль в отношении улучшения состояния гемодинамики плода-реципиента, сходной с происходящей нормализацией гемодинамики в системах циркуляции плодов после успешного проведения ФЛК. Эти патофизиологические процессы в перераспределении ОЦК в плодово-плацентарных системах плодов могут объяснить тот факт, что перинатальный исход при ФФТС зависит от того, который плод погибает — донор или реципиент. Так, после гибели плода-донора Vajogia с соавторами наблюдал спонтанное разрешение многоводия и отека у 6 из 10 выживших плодово-реципиентов [45].

Результаты рандомизированных исследований сравнения исходов лечения ФФТС серийными амниоредукциями и лазерной коагуляции анастомозов плаценты показали, что частота неврологических осложнений у новорожденных, выживших после гибели второго плода из двойни после амниоредукций, была достоверно выше таковой после ФЛК — 35% и 7%, соответственно [27, 45, 54]. Этот факт объясняется меньшей вероятностью шунтирования крови от развивавшегося плода к погибшему плоду вследствие полностью выполненной коагуляции анастомозов, что, как следствие, предотвращало развитие гипотензии в системе церебральной циркуляции живого плода, что предотвращает повреждения ткани его головного мозга. Однако необходимо отметить, что антенатальное выявление у выжившего плода анемии при доплерометрии кровотока в средней мозговой артерии или ишемических повреждений ткани головного мозга при МРТ может свидетельствовать о неполной коагуляции анастомозов при ФЛК, что может иметь место с частотой до 10–30% [56]. Тот факт, что в ряде случаев у выжившего плода-реципиента при рождении отсутствуют признаки анемии, может свидетельствовать о значительном временном промежутке от момента внутриутробной гибели плода-донора до рождения плода-реципиента. Если первым погибает плод-реципиент, сброс крови в результате фето-фетальной трансфузии от плода-донора в сосудистую систему погибшего плода-реципиента еще больше усугубляет уже имеющуюся анемию, что часто приводит к гибели и плода-донора или тяжелым ишемическим повреждениям его головного мозга.

Синдром анемии-полицитемии — еще одно недавно описанное осложнение монохориального многоплодия, в патогенезе которого также ключевое значение имеют сосудистые анастомозы плаценты. В отличие от ФФТС при САП основным клиническим признаком является дискордантность уровней гемоглобина у плодов при отсутствии у них дисбаланса околоплодных вод. Частота развития спонтанного САП составляет 3–5% среди всех монохориальных двоен, однако необходимо учитывать возможность развития этого синдрома как

следствия неполной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при ФЛК в целях лечения ФФТС, что имеет место в 2–13% случаев после подобных фетоскопических операций [107, 108].

Диагноз САП основывается на выявлении признаков анемии у одного плода и полицитемии у другого. Для пренатального выявления САП применяют доплеровское определение скорости кровотока в средней мозговой артерии. Повышение максимальной систолической скорости кровотока в этом сосуде более 1,5 МоМ у одного плода и снижение аналогичного параметра менее 1 МоМ у другого считается диагностическим критерием САП. Кроме того, менее объективными признаками САП при ультразвуковой плацентографии являются утолщение и повышение эхогенности плацентарной ткани полицитемичного плода и снижение эхогенности плацентарной территории анемичного плода. В отличие от классического ФФТС, в плаценте при САП существуют тонкие, обычно менее 1 мм в диаметре, артерио-венозные анастомозы при отсутствии в ней артерио-артериальных анастомозов между сосудистыми системами плодов. Подобные анастомозы создают условия для медленной однонаправленной трансфузии крови по этим анастомозам от одного плода к другому при отсутствии значимого транспорта вазоактивных агентов. В редких случаях причиной спонтанного развития САП может являться тромбоз артерио-артериальных анастомозов, выполняющих «протективную» роль в обеспечении баланса рециркуляции крови между плодово-плацентарными сосудистыми системами. В случае ятрогенного развития САП сброс крови происходит по мелким резидуальным анастомозам, которые не были коагулированы при ФЛК. Относительно небольшие объемы сброса крови между плодами объясняют факт, что клинические проявления САП в отличие от ФФТС, как правило, выявляются уже после 26 недель беременности или спустя 1–5 недель после успешной ФЛК на фоне разрешения ФФТС [107]. Кроме дискордантности плодов по уровню гемоглобина и содержанию эритроцитов для САП характерен и дисбаланс по содержанию в их крови ретикулоцитов, что в сочетании с выявлением мелких

анастомозов при инъекционном окрашивании плаценты после рождения плодов позволяют дифференцировать САП от острого сброса крови между плодами во время родов, несмотря на схожие клинические внешне проявления — бледные кожные покровы у одного плода и плетора у другого.

После родов диагноз САП основывается на сочетании различий уровней гемоглобина у плодов и ретикулоцитоза у анемичного плода, что свидетельствует о хроническом течении заболевания. Диагностическим критерием для САП являются либо значения гемоглобина менее 110 г/л у анемизированного плода и более 200 г/л у полицитемичного плода [107, 115, 117], либо наличие разницы в уровнях гемоглобина у плодов 80 г/л и более [107].

Классификация САП в значительной мере сходна с классификацией ФФТС по Quintero, в том числе в клинической интерпретации признаков прогрессирования синдромов в зависимости от их стадии (таблица 1).

Таблица 1 — Классификации САП и ФФТС

Стадия	САП (Slaghekke et al.) [107]	ФФТС (Quintero et al.) [99]	Интерпретация
I	МСС в СМА менее 1,0 МоМ у реципиента, МСС в СМА у плода-донора более 1,5 МоМ	Многоводие с максимальным вертикальным карманом (МВК) у плода-реципиента более 8 см и маловодие у плода-донора с МВК менее 2 см, при сохранении визуализации мочевого пузыря донора	САП: умеренный дисбаланс уровня гемоглобина в крови у плодов ФФТС: умеренный дисбаланс объема околоплодных вод
II	МСС в СМА менее 0,8 МоМ у плода-реципиента, МСС в СМА у плода-донора более 1,7 МоМ	Отсутствие визуализации мочевого пузыря у плода-донора	САП: увеличение дисбаланса уровня гемоглобина у плодов ФФТС: прогрессирование дисбаланса околоплодных вод,

Стадия	САП (Slaghekke et al.) [107]	ФФТС (Quintero et al.) [99]	Интерпретация
			начальные проявления кардиоваскулярной дисфункции у плодов
III	Критические нарушения плодово-плацентарной гемодинамики, выявляемые при доплерометрии	Критические нарушения плодово-плацентарной гемодинамики, выявляемые при доплерометрии	Развитие кардиоваскулярной дисфункции у плодов
IV	Отек у одного или обоих плодов	Отек у одного или обоих плодов	Развитие сердечной недостаточности
V	Гибель одного или обоих плодов	Гибель одного или обоих плодов	Высокий риск вторичного поражения ЦНС и других внутренних органов у выжившего плода

Тактика лечения САП зависит от срока беременности на момент постановки диагноза. Так, до 30 недель беременности некоторые исследователи предлагают использование внутриматочных переливаний отмытых эритроцитов плоду, страдающему тяжелой анемией, в целях ее коррекции и предотвращения антенатальной гибели этого плода. Если в результате коррекции анемии удастся стабилизировать состояние плода и в последующем достичь срока беременности, позволяющего обеспечить относительно безопасное родоразрешение, то подобный подход к лечению данного осложнения монохориального многоплодия может быть расценен как эффективный. В случае продолжения трансфузии крови между плодами и быстрого рецидива анемии у плода-донора повторные гемотрансфузии анемизированному плоду могут представлять опасность для плода-реципиента ввиду еще большего увеличения тяжести полицитемии и значительного повышения вязкости его крови, которое может привести к декомпенсации состояния сердечно-сосудистой системы у этого плода. В целях

коррекции полицитемии у плода-реципиента описана методика обменной внутриматочной трансфузии изотонического раствора плоду-реципиенту с удалением из его циркуляции избыточного количества эритроцитов. Однако число случаев применения подобного метода лечения крайне невелико, что не позволяет дать всестороннюю оценку эффективности данного метода коррекции САП и рекомендовать его для широкого клинического применения.

ФЛК может рассматриваться как патогенетически обоснованный метод коррекции САП. Однако выполнение ФЛК крайне затруднено ввиду отсутствия при САП достаточного количества околоплодных вод в амниотической полости плода-реципиента, необходимого для комфортного проведения фетоскопии и визуализации на плодовой поверхности плаценты сосудистых анастомозов малого диаметра. В целях преодоления этих технических ограничений предлагается выполнение амниоинфузии в полость плода-реципиента с последующим выполнением ФЛК с полной дихорионизацией плаценты на всем протяжении ее сосудистого экватора (рисунок 6).

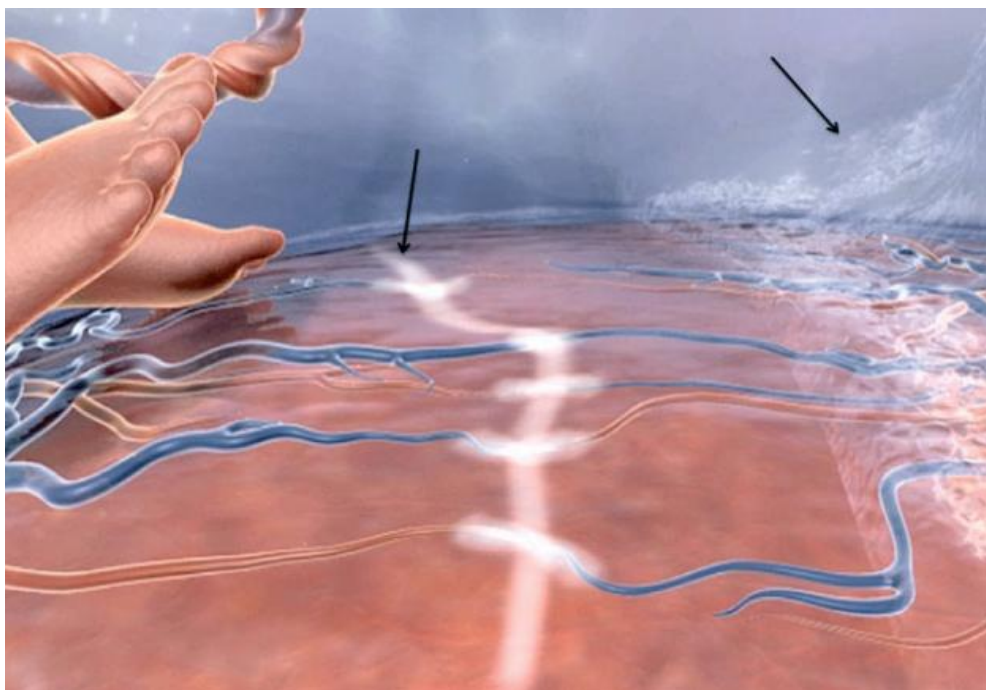


Рисунок 6 — Схема методики ФЛК при синдроме анемии-полицитемии; стрелками обозначены линия коагуляции (слева) и амниотическая мембрана (справа)

[Ruano R. et al., 2013]

При консервативной тактике ведения беременности при САП перинатальная выживаемость обоих плодов достигает 75%. Использование ФЛК или внутриматочной гемотрансфузии при этом осложнении монохориального многоплодия за счет пролонгирования беременности до достижения срока уверенной жизнеспособности новорожденных может существенно снизить показатель перинатальных потерь. При I–IV стадиях САП его классификация не позволяет определять относительно точный перинатальный прогноз. Однако показано, что выживаемость второго плода при V стадии снижается до 33%, а гибель одного из плодов в трети случаев приводит к потере второго. Для новорожденных при САП характерны анемия у донора и полицитемия с повышенной вязкостью крови у реципиента. Существенное повышение вязкости крови у плода-реципиента после его рождения является фактором высокого риска в отношении развития респираторных нарушений, неонатальной желтухи и периферической ишемии тканей, вплоть до некроза кожи. Однако смертность среди новорожденных при САП в настоящее время лишь незначительно выше по сравнению с таковой при неосложненной монохориальной двойне. Тем не менее в 80% случаев после рождения плоду-донору будет показано проведение гемотрансфузии, а плоду-реципиенту в 68% случаев — проведение обменного переливания изотонического раствора в целях гемодилюции [74]. Отдаленные исходы в отношении постнатального развития центральной нервной системы у новорожденных, перенесших САП в антенатальном периоде, не изучены в достаточной мере, что требует проведения многоцентровых исследований [107].

При ФФТС серийные трансабдоминальные амниоредукции под ультразвуковым контролем являются терапией второй линии. Их используют при отсутствии возможности выполнения ФЛК ввиду срока беременности более 26 недель или наличия технических ограничений для этой операции. Трансабдоминальная амниоредукция под ультразвуковым контролем является относительно простым внутриматочным вмешательством, которое заключается в пункции амниотической полости иглой 18–20 G и удалении из амниотической

полости плода-реципиента избыточного количества вод с помощью вакуумного аспиратора. Объем удаляемой амниотической жидкости варьирует в зависимости от степени выраженности многоводия у плода-реципиента, обычно аспирацию околоплодных вод прекращают по достижению величины их максимального вертикального кармана в амниотической полости плода-реципиента в 4–6 см. Проведение амниоредукции при ФФТС снижает степень выраженности перерастяжения миометрия и, следовательно, уменьшает риски ранних преждевременных родов при выраженной недоношенности новорожденных. Международный регистр пациентов, получавших лечение методом серийных амниоредукций, опубликован Mari с соавторами. Несмотря на отсутствие уверенности в том, что все пациентки, вошедшие в регистр, полностью соответствовали современным критериям ФФТС, перинатальная выживаемость как минимум одного плода в этом регистре была весьма высокой и составила 70,8% [45, 52]. Выживаемость хотя бы одного плода в двух контролируемых нерандомизированных исследованиях после проведения серийных амниоцентезов и лазерной терапии была весьма схожа и составила 60,5% и 66,7%, соответственно [45, 52]. Однако серийные амниоредукции, являясь паллиативной мерой, временно нивелирующей только один симптом ФФТС — многоводие, не оказывают воздействия на непосредственную причину этого патологического состояния. Так как плацентарные сосудистые анастомозы продолжают функционировать, нарушения в системах циркуляции у плодов, в частности их головного мозга, сохраняются, что впоследствии сочетается с высокой неонатальной заболеваемостью и смертностью среди выживших плодов. Отдаленные результаты лечения ФФТС методом серийных амниоредукций в отношении функциональных повреждений ЦНС у детей показали повышение по сравнению с использованием ФЛК частоты развития детского церебрального паралича до 5,8–22,5% и задержки психомоторного развития до 7,5–22,5% [45, 48, 52, 54]. В связи с этим в настоящее время амниоредукция может рассматриваться как метод лечения только при I стадии ФФТС или при сроке беременности более

26 недель, когда выполнение фетоскопической лазерной коагуляции технически может быть опасным в связи с высоким риском развития кровотечения из коагулируемых анастомозов большого диаметра.

В клинических рекомендациях Общества медицины матери и плода (SMFM) отмечено, что «фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты большинством экспертов рассматривается в качестве наилучшего метода терапии ФФТС II, III и IV стадий при сроке менее 26 недель» [80].

Таким образом, современные литературные данные свидетельствуют о том, что фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты, осуществляемая в специализированных перинатальных центрах при развитии ФФТС в период с 16-й по 26-ю неделю, является методом лечения первой линии [45, 48, 52].

1.8. Неонатальные исходы ФФТС

Перинатальная смертность при ФФТС без проведения соответствующего лечения достигает 70–95% [45, 48, 52]. При использовании серийных амниоредукций перинатальная выживаемость увеличивается и по данным различных исследований может достигать 56% [52]. Перинатальная выживаемость при ФФТС после применения лазерной коагуляции анастомозов плаценты со временем улучшилась с 50 до 70–84%. К сожалению, несмотря на очевидное улучшение прогноза в отношении выживаемости плодов, риск потери беременности после внутриматочных лечебных вмешательств по-прежнему относительно высок. Частота антенатальной гибели плодов при ФФТС вне зависимости от применяемых методов лечения выше, чем при неосложненной монохориальной многоплодной беременности. При этом показатели неонатальной смертности при ФФТС и последующий прогноз для новорожденных в большей мере зависят от степени выраженности недоношенности и их массы тела на момент родоразрешения.

Неонатальная заболеваемость после лечения ФФТС методом серийных амниоредукций достоверно выше по сравнению с таковой после применения ФЛК — 14–29% и 5–8%, соответственно [45, 48, 52].

Течение ФФТС определяет высокую частоту неврологических нарушений у новорожденных, в результате последствий гибели одного плода из двойни или ранних преждевременных родов. Эти нарушения проявляются развитием кистозной перивентрикулярной лейкомаляции, кист белого вещества головного мозга, тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний и атрофии коры головного мозга. Клинически в раннем детском возрасте антенатально обусловленные повреждения головного мозга могут выражаться в развитии детского церебрального паралича, нейросенсорной тугоухости, слепоты и задержки умственного развития.

Патогенез развития этих нарушений может быть обусловлен как антенатальными, так и постнатальными факторами. Антенатальные поражения тканей головного мозга обусловлены выраженными гемодинамическими расстройствами, приводящими к гипоксическому их повреждению, в результате нарушения перфузии ткани головного мозга в связи с повышенной вязкостью крови плода-реципиента или острой гипоперфузии головного мозга в результате гибели одного из плодов. В связи с вышесказанным, нейросонографию следует выполнять всем выжившим после ФФТС в раннем неонатальном периоде. Однако несмотря на высокую чувствительность ультразвуковой нейросонографии в отношении структурных повреждений головного мозга, ее результаты не позволяют прогнозировать развитие отдаленных неврологических последствий для новорожденных, что придает важное значение наблюдению таких детей специалистом неврологом как минимум в течение первых лет жизни.

Отдаленные неврологические исходы у выживших детей в результате беременности, осложненной ФФТС при отсутствии соответствующего лечения, характеризуются высокой частотой тяжелой инвалидизации. Так, детский церебральный паралич среди детей, перенесших ФФТС, встречается в 7 раз чаще,

чем при беременности дихориальной двойней, в основном как в связи развитием самого патологического состояния, так и с последствиями гибели одного плода из двойни. Частота отдаленных значимых неврологических нарушений при ФФТС варьирует от 5 до 26%, эти показатели во многом зависят не только от различий в постнатальной оценке, но и различных методик антенатального лечения. При выжидательной тактике или использовании метода серийных амниоредукций отдаленные неврологические отклонения встречаются с частотой 18–26% [76, 77]. Применение ФЛК значительно снижает риски тяжелых неврологических отклонений — до 5–18% [76]. Таким образом, основными факторами риска развития неврологических осложнений у новорожденных при ФФТС, выявленными на основании метаанализа опубликованных исследований, являются ранний срок беременности к моменту родоразрешения и развитие поздних стадий течения ФФТС [54, 67, 77].

Подходы к лечению I стадии ФФТС с точки зрения вероятности неврологической патологии у выживших плодов до сих пор остаются неоднозначными, поскольку отсутствуют данные рандомизированных контролируемых исследований. Однако данные небольших по объему исследований позволяют предположить, что консервативное ведение беременности при I стадии ФФТС несколько повышает частоту отдаленных неврологических нарушений у детей этой группы пациентов [48].

Необходимо учитывать что как плод-донор, так и плод-реципиент независимо от методов лечения ФФТС в последующем после рождения будут иметь приблизительно одинаковый риск неврологических отклонений [67].

У новорожденных из монохориальных двоен функциональные и структурные сердечно-сосудистые осложнения встречаются достоверно чаще по сравнению с одноплодной беременностью — 3,8% и 0,6%, соответственно, и в основном обусловлены развитием при ФФТС дисфункции сердца [80]. При ФФТС функциональные врожденные заболевания сердца у плода-реципиента встречаются в 12 раз чаще, чем в общей популяции новорожденных [72].

В периоде новорожденности заболевания сердечно-сосудистой системы могут быть транзиторными, прогрессирующими и иногда персистировать и в основном проявляются в виде артериальной гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии, недостаточности трикуспидального клапана с регургитацией, инфаркта левого желудочка, кальцификации легочных артерий и обструкции выходного тракта правого желудочка. Для объяснения причин развития сердечной патологии у плода-реципиента предложено две теории. Первая связывает кардиальную дисфункцию с выраженной преднагрузкой, обусловленной хронической гиперволемией и приводящей к гипертрофии миокарда. Вторая теория объясняет развитие патологии сердца повышенной постнагрузкой, вызванной высокими концентрациями вазоконстрикторных агентов, таких как эндотелин-1 и ангиотензин. Гипертрофия обоих желудочков в сочетании с гипертрофической кардиомиопатией левых отделов выявляется у плода-реципиента в 40–100% случаев. Гипертрофическая кардиомиопатия в 10–15% случаев может приводить к развитию генерализованного отека у плода-реципиента. Кроме того, гипертрофическая кардиомиопатия в 4–11% случаев обуславливает возникновение обструкции выходного тракта правого желудочка у плода-реципиента, что требует ранней диагностики и хирургического лечения, поскольку может приводить к летальному исходу в периоде новорожденности [72, 80, 91].

В большинстве случаев патологические проявления в сердечно-сосудистой системе реципиента постепенно регрессируют после рождения, что подтверждает предположение, что исключение этиологических факторов и постнатальная терапия позволяют нормализовать показатели сердечной функции новорожденного.

Среди заболеваний почек новорожденных при ФФТС описан ряд осложнений, которые в основном затрагивают плода-донора и проявляются в виде коркового некроза с развитием фиброза паренхимы почек, тубулярной дистенезии и острой почечной недостаточности, требующей длительного перитонеального

диализа. Поражение гломерулярного и канальцевого аппарата почки вероятно имеет вторичную ишемическую природу вследствие хронической пренатальной гипоперфузии почек. В большинстве случаев после родоразрешения адекватное функционирование почек восстанавливается, хотя в редких случаях развивается хроническая почечная недостаточность, требующая диализа и трансплантации почек.

Lenclen et al. опубликовали исследование перинатальных исходов у недоношенных детей при ФФТС при сроке 24–34 недели гестации, после лечения ФЛК и серийными амниоредукциями в сравнении с дихориальными двойнями. В соответствии с полученными данными частота почечной недостаточности в группе амниоредукции составила 20%, в группе ФЛК — 7%, среди дихориальных двоен — 1%. Эти ограниченные данные показывают, что ФФТС может приводить к хроническому поражению почек, при этом применение лечения серийными амниоредукциями менее эффективно в предотвращении этих осложнений [69].

В ряде случаев при ФФТС после родоразрешения у плодов может регистрироваться значительная разница в уровне гемоглобина у плодов, что может потребовать переливания крови плоду-донору и заменных трансфузий реципиенту. После применения ФЛК наличие разницы в уровне гемоглобина часто связано с резидуальными анастомозами, что является проявлением ятрогенного синдрома анемии-полицитемии, о котором шла речь выше.

Аntenатальные ишемические поражения различных органов описаны преимущественно у плода-реципиента и включают в себя инфаркты кишечника, печени и некроз тканей нижних конечностей. Патогенез поражения нижних конечностей связан с гемодинамическими и гемостазиологическими нарушениями, провоцирующими образование сладжей, периферическую ишемию и развитие некротических изменений тканей и гангрены. В качестве дополнительных механизмов патогенеза ишемических поражений рассматриваются также идиопатический тромбоз, тромбозы, индуцированные

термическим воздействием при проведении фетоскопических лазерных вмешательств.

Синдром амниотических тяжей — серьезное, но редкое ятрогенное осложнение, которое может развиваться после инвазивных вмешательств с целью коррекции ФФТС вследствие нарушения целостности амниотической мембраны. По данным нескольких исследований, частота развития этого осложнения может достигать 1,8–3,3% случаев, причем в большинстве случаев страдает реципиент [56, 102].

Таким образом, требуется своевременная диагностика и коррекция нарушений деятельности различных органов и систем, в первую очередь нервной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной, у новорожденных перенесших антенатально ФФТС.

В заключение литературного обзора можно констатировать, что монохориальное многоплодие представляет собой одну из самых сложных и неоднозначных клинических ситуаций в акушерстве и фетальной медицине. Большие усилия приложены к пониманию патофизиологических механизмов, обуславливающих развитие осложнений течения беременности при монохориальном многоплодии, а также к разработке оптимальных методов их ведения и антенатальной коррекции. С развитием медицинской техники и пренатальной диагностики доступ к фетоплацентарной системе с помощью минимально инвазивных методик является крайне актуальным для оказания адекватной помощи еще не родившемуся пациенту. Внутриутробные вмешательства позволяют корректировать нарушения развития и функционирования плода и плаценты, предотвращая как перинатальные потери, так и развитие хронических заболеваний в детском и взрослом возрасте. Требуется проведение дальнейших рандомизированных многоцентровых исследований для выбора оптимальных методов антенатального лечения специфических осложнений монохориального многоплодия.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, МЕТОДИКА ФЕТОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ АНАСТОМОЗОВ ПЛАЦЕНТЫ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Исследование проводилось на базе СПбГБУЗ «Родильный дом № 17». В период с 2008 по 2012 год на этапе формирования группы исследования были обследованы 124 пациентки, у которых было выявлено наличие монохориальной диамниотической двойни.

Все пациентки проходили стандартное клиническое обследование с определением группы крови и резус-фактора, показателей клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи. Выполнялось комплексное экспертное ультразвуковое исследование в целях определения показателей жизнедеятельности плодов, в которое входила оценка количества околоплодных вод и определение фетометрических параметров у обоих плодов, исключали наличие аномалий развития, оценивали локализацию плаценты, проводили трансвагинальную цервикометрию и доплерометрическое исследование гемодинамики в артерии пуповины, средней мозговой артерии и венозном протоке обоих плодов.

Критериями включения пациенток в группу исследования служили наличие монохориальной диамниотической двойни при сроке беременности 18–26 недель, осложненной ФФТС I–IV стадии в соответствии с диагностическими критериями по Quintero (1999).

Критериями исключения из группы исследования являлись:

- отсутствие признаков ФФТС при монохориальном многоплодии;
- гибель одного из плодов;
- преждевременное излитие околоплодных вод;
- выявление особенностей развития плодов;
- клинические симптомы угрожающих преждевременных родов и аборта;

- клинико-лабораторные признаки инфекционного процесса;
- не предоставление пациенткой информированного согласия на проведение операции ФЛК.

Всем пациенткам был проведен перинатальный консилиум в составе акушера-гинеколога, специалиста в области пренатальной диагностики, врача ультразвуковой диагностики, неонатолога. Результатом консилиума являлось заключение, которое после его обсуждения с пациенткой и предоставления ее добровольного информированного согласия на проведение операции ФЛК анастомозов плаценты утверждалось главным врачом учреждения.

На основании этих критериев была сформирована группа исследования, в которую вошли 30 пациенток с монохориальными диамниотическими двойнями, течение беременности у которых осложнилось развитием фето-фетального трансфузионного синдрома, требовавшего антенатальной коррекции при помощи ФЛК. Непосредственно перед проведением внутриматочного вмешательства дополнительно выполняли полное ультразвуковое исследование и доплерометрическую оценку показателей гемодинамики обоих плодов.

Четыре пациентки были выведены из группы исследования вследствие того, что фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты им не была осуществлена. В одном случае это произошло ввиду преждевременного излития околоплодных вод из амниотической полости плода-реципиента при проведении амниоредукции на фоне наличия выраженного многоводия (амниотический индекс 469 мм), что сопровождалось развитием родовой деятельности и завершилось прерыванием беременности. В трех случаях при проведении фетоскопии имело место резкое ухудшение визуализации в амниотической полости вследствие незначительного кровотечения из сосудов стенки матки в месте введения фетоскопа, что не позволило визуализировать и провести лазерную коагуляцию сосудистых анастомозов плаценты.

Фетоскопическую селективную лазерную коагуляцию анастомозов плаценты выполняли в условиях длительной эпидуральной анестезии.

Предварительно обеспечивали периферический венозный доступ для выполнения превентивной инфузии с целью профилактики гипотензии с использованием кристаллоидных растворов в объеме 500 мл. Пункция субарахноидального пространства, а также пункция и катетеризация эпидурального пространства проводились по стандартной методике на уровне L₁-L₂, L₂-L₃. После верификации успешной пункции субарахноидального пространства (ощущения «чувства провала», появления ликвора в павильоне спинальной иглы) медленно вводили раствор местного анестетика. При эпидуральной анестезии после исключения субарахноидального и внутрисосудистого введения тест-дозы раствор местного анестетика (0,5% раствор бупивакаина, 0,75% раствор ропивакаина) вводился со скоростью 1 мг/мин до достижения расчетной дозы 15–25 мг и 12–20 мг соответственно. Оценку уровня сенсорного и моторного блока проводили в среднем через 5–10 минут после введения местного анестетика. Сенсорный блок оценивали путем определения болевой (булавочный тест) или температурной (прикосновение к коже шариком, смоченным спиртом) чувствительности, а моторный блок оценивали по шкале Bromage (Bromage P.R., 1967). ФЛК начинали при развитии полного моторного блока.

В периоперационном периоде использовали неинвазивный мониторинг (АД, САД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂, t°C) для динамического наблюдения за основными витальными функциями пациентки. Измерение артериального давления проводили каждые 2 мин в течение первых 15 минут и в последующем через каждые 5 минут до перевода пациентки в ПИТ. Снижение систолического артериального давления на 20–25% от исходного уровня определяли как гипотонию и корригировали введением α_1 -адреномиметика (мезатон 5–10 мкг/кг), при необходимости введение препарата повторяли до стабилизации АД.

Операцию ФЛК проводили на фоне профилактического периоперационного токолиза с использованием внутривенного введения гинипрала 20 мкг, разведенного в 50 мл физиологического раствора, микроструйно со скоростью 11,5 мл/час при помощи шприцевого инфузомата.

Операцию ФЛК начинали с проведения фето-плацентоскопии — посредством пункции под ультразвуковым контролем передней брюшной стенки и стенки матки в амниотическую полость плода-реципиента вводили операционный тубус, оснащенный двумя отдельными операционными каналами для 1 мм фетоскопа (11510 A, Storz, Tuttlingen, Германия) и 0,6 мм диодного лазерного волокна. Для проведения ФЛК использовалась лазерная система Medilas D MultiBeam, Dornier MedTech (Германия) — 80-ваттный диодный лазер с длиной волны 940 нм. Коагуляцию анастомозов выполняли в непрерывном режиме мощностью 40–60 Вт с использованием системы защиты световода LPS, которая предотвращает подачу энергии к рабочей части волокна в случае его перегрева, что снижает вероятность неконтролируемого термического повреждения окружающих тканей.

При локализации плаценты по задней стенке матки применяли прямой операционный тубус с жестким фетоскопом диаметром 1 мм, при локализации плаценты по передней стенке матки использовался изогнутый операционный тубус и гибкий фетоскоп того же диаметра (рисунок 7).

Для проведения фетоскопических операций использовалась лапароскопическая стойка с оборудованием фирмы Karl Storz (Германия), включающая в себя видеомонитор, видеоблок с камерой, источник света. К прямому оптическому фетоскопу диаметром 1 мм присоединялась видеокамера с 3 отдельными матрицами для красного, синего и зеленого спектров света и разрешением 1080 пикселей. Для освещения операционного поля в полости матки использовался ксеноновый источник света мощностью 175 Вт с температурой света 6000 К, обеспечивающий минимизацию цветовых искажений.



Рисунок 7 — Операционные инструменты для проведения ФЛК:

- 1 — гибкий фетоскоп, 2 — изогнутый операционный тубус, 3 — жесткий прямой фетоскоп, 4 — прямой операционный тубус, 5 — скальпель, 6 — ножницы, 7 — стерильный чехол для камеры, 8 — осветительный эндоскопический кабель, 9 — аспирационная трубка для амниоредукции

Выбор места пункции передней брюшной стенки для введения фетоскопического тубуса в амниотическую полость плода-реципиента основывался на обеспечении наилучшего доступа к межамниотической мембране в месте ее отхождения от плодовой поверхности плаценты с учетом того, что сосудистый «экватор» монохориальной плаценты обычно располагается в непосредственной близости от этого ориентира. Направление фетоскопа при его введении в амниотическую полость плода-реципиента выбирали таким образом, чтобы его ось располагалась под углом 90 градусов к продольной оси тела плода-донора. Подобный доступ обеспечивает наилучшие условия для последующей визуализации сосудистого экватора с артерио-венозными анастомозами сосудов плаценты относительно межамниотической мембраны на ее поверхности.

Артерио-венозные анастомозы на плодовой поверхности плаценты, выявленные при фето-плацентоскопии, коагулировали при помощи лазерной энергии под постоянным визуальным контролем. После окончания ФЛК всех выявленных анастомозов плаценты проводили амниоредукцию через внутренний канал операционного тубуса под постоянным ультразвуковым контролем до достижения нормальных показателей количества амниотической жидкости и достижения размеров максимального вертикального ее кармана у плода-реципиента 40–60 мм. После окончания операции проводили ультразвуковой и ЦДК контроль состояния плодов, извлекали операционный тубус и на место пункции передней брюшной стенки пациентки накладывали асептическую наклейку.

В раннем послеоперационном периоде в течение 4 часов пациентки наблюдались в условиях палаты интенсивной терапии. Начиная с первых суток после вмешательства, проводился ежедневный динамический ультразвуковой контроль состояния плодов, оценка количества околоплодных вод и визуализации мочевого пузыря плода-донора, а также антибиотикопрофилактика кларитромицином перорально в дозе 250 мг в день коротким 5-дневным курсом.

В случае успешного исхода операции все пациентки наблюдались амбулаторно с интервалом 2 недели в целях проведения клинического, ультразвукового и доплерометрического контроля за развитием и состоянием плодов. При уменьшении длины цервикального канала шейки матки менее 25 мм как маркера развития истмико-цервикальной недостаточности с целью ее коррекции применялся акушерский разгрузочный пессарий. При выявлении признаков ухудшения состояния плодов или угрожающих преждевременных родов при сроке беременности более 24 недель проводили антенатальную профилактику респираторного дистресс-синдрома новорожденных с применением 4 внутримышечных инъекций 6 мг дексаметазона с интервалом 12 часов в суммарной дозе 24 мг. Выбор времени и метода родоразрешения проводился в зависимости от акушерской ситуации.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Среди 30 пациенток группы исследования 7 (23,3%) состояли на амбулаторном учете в СПбГБУЗ «Родильный дом № 17», 23 (76,7%) были направлены из других учреждений страны с целью верификации диагноза фето-фетальный трансфузионный синдром.

В дальнейшем 4 пациентки с ФФТС были исключены из исследования вследствие развития интраоперационных осложнений фетоскопии, которые не позволили выполнить ФЛК плацентарных анастомозов. У одной пациентки (3,33%) — повторнородящей 26 лет с фето-фетальным трансфузионным синдромом II стадии в связи с крайне выраженным многоводием плода-реципиента (амниотический индекс 459 мм) в качестве предоперационной подготовки была выполнена амниоредукция в объеме 4100 мл, которая осложнилась преждевременным излитием околоплодных вод с формированием ангидрамниона у обоих плодов, что в течение суток привело к самопроизвольному прерыванию беременности при сроке 19 недель и 6 дней. У трех пациенток (10%) вследствие резкого ухудшения визуализации в амниотической полости в связи с развитием кровотечения из сосудов стенки матки в области введения фетоскопического операционного тубуса выполнение ФЛК явилось технически невозможным. Во всех четырех случаях в течение суток произошла антенатальная гибель обоих плодов, послужившая показанием для искусственного прерывания беременности. Эти 4 случая ФФТС были включены в группу пациенток с не выполненной ФЛК. Кроме описанных выше не было выявлено других интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений в течение 21 дня в отношении здоровья матери, в том числе и инфекционного генеза, что подтверждает безопасность ФЛК анастомозов плаценты в отношении состояния матери. Таким образом, из включенных в исследование 30 пациенток, у 26 (86,7%) пациенток операция ФЛК была выполнена и у 4 (13,3%) ФЛК выполнить не удалось.

Средний возраст пациенток в группе исследования составил $28,07 \pm 0,67$ года, в группе выполненной ФЛК — $28,15 \pm 0,75$ года и в группе не выполненной ФЛК — $27,5 \pm 1,55$ года.

В группу исследования вошли 21 (70,0%) первородящая и 9 (30,0%) повторнородящих пациенток. Распределение пациенток по группам представлено в таблице 2, группы по паритету родов значимо не различались ($p = 0,56$).

Таблица 2 — Распределение пациенток группы исследования в зависимости от паритета родов

Группа	Первородящая	Повторнородящая	Всего
Выполненной ФЛК	19	7	26
	73,08%	26,92%	
Не выполненной ФЛК	2	2	4
	50,00%	50,00%	
Всего	21	9	30

Таким образом, из представленных данных следует, что группы пациенток с успешной и неуспешной ФЛК не различались друг от друга по возрасту и паритету родов. В обеих группах не было выявлено беременных с наличием истмико-цервикальной недостаточности.

Медианное значение срока беременности на момент постановки диагноза фето-фетального трансфузионного синдрома в общей группе исследования составило 20 с квантилями (19; 22) недель, в группе выполненной ФЛК — 20 (20; 22) недель и в группе не выполненной ФЛК — 19 (18,5; 20) недель, таким образом, статистических различий в сроке установления диагноза и принятия решения об операции выявлено не было.

Медианное значение срока беременности на момент выполнения проведения фетоскопии составило 20,5 (20; 22) недель, в группе выполненной ФЛК — 20 (21; 23) недель и в группе не выполненной ФЛК — 19,5 (19; 21) недель, что также не имело статистического различия.

При оценке локализации плаценты у 11 (36,67%) пациенток было выявлено расположение по передней стенке, у 19 (63,33%) — по задней стенке матки. Распределение пациенток по группам представлено в таблице 3, при этом необходимо отметить, что группы по этому признаку значимо не различались ($p = 0,27$).

Таблица 3 — Распределение пациенток в зависимости от локализации плаценты по группам выполненной и не выполненной ФЛК

Группа	Локализация плаценты, передняя	Локализация плаценты, задняя	Всего
Группа выполненной ФЛК	11	15	26
	42,31%	57,69%	
Группа не выполненной ФЛК	0	4	4
	0,00%	100,00%	
Всего	11	19	30

Таким образом, не удалось выявить корреляции между локализацией плаценты или сроком выполнения ФЛК и развитием интраоперационных осложнений в виде кровотечения из сосудов стенки матки при пункции амниотической полости плода-реципиента, делающих выполнение вмешательства технически невозможным вследствие резкого ухудшения визуализации.

В группе исследования на момент постановки диагноза фето-фетальный трансфузионный синдром у 5 (16,67%) пациенток была установлена I стадия синдрома, у 12 (40,00%) пациенток — II стадия, 10 (33,33%) пациенток — III стадия, у 3 (10%) пациенток — IV стадия ФФТС. Распределение пациенток по стадиям ФФТС в соответствии с классификацией Quintero на момент обращения представлено в таблице 4, как видно из таблицы, группы по этому признаку значимо не различались ($p = 0,12$). При анализе распределения пациенток по стадиям ФФТС обращало на себя внимание, что у 22 пациенток (73,3%) на момент первого исследования уже имела место развернутая клиническая картина (II–IV стадия) ФФТС, предполагающая лечение путем ФЛК плацентарных

анастомозов. Лишь у 5 (16,7%) пациенток была диагностирована I стадия ФФТС, допускающая возможность выжидательной тактики и динамического наблюдения.

Таблица 4 — Распределение пациенток по стадиям ФФТС на момент постановки диагноза

Группы	Стадия ФФТС				Всего
	I	II	III	IV	
Выполненная ФЛК	4	9	10	3	26
	15,38%	34,62%	38,46%	11,54%	
Не выполненная ФЛК	1	3	0	0	4
	25,00%	75,00%	0,00%	0,00%	
Всего	5	12	10	3	30

Медианный срок родоразрешения в группе исследования составил 32 (24; 37) недели, в группе проведенной ФЛК — 33,5 (24; 37), в группе не выполненной ФЛК — 20 (19,5; 20,5) недель. В группе не выполненной ФЛК вследствие интраоперационных осложнений (излития вод или развития кровотечения, нарушающего визуализацию) вскоре после попытки выполнения вмешательства была зарегистрирована антенатальная гибель плодов во всех случаях, что объясняет выраженные различия в сроках родоразрешения этих двух групп.

В группе неудавшейся лазерной коагуляции не удалось проследить связи между сроком диагностирования ФФТС и проведением ФЛК, однако малое число наблюдений в данном исследовании не позволяет провести адекватный статистический анализ, позволяющий выявить факторы риска возникновения интраоперационных осложнений. Эта проблема безусловно представляет научный интерес и требует дальнейших исследований.

У 26 пациенток, у которых была выполнена ФЛК артерио-венозных анастомозов плаценты, средний срок беременности на момент выполнения операции составил 22 недели и 1 день (18–25 недель). В среднем в ходе операции

было коагулировано $9,27 \pm 0,76$ анастомоза. Медианное значение продолжительности операции составило 90 (75; 120) минут. Средний объем амниоредукции после выполнения ФЛК составил $1784,62 \pm 224,62$ мл. В группе исследования средняя длина шейки матки при трансвагинальном исследовании перед выполнением ФЛК составила $33,85 \pm 1,7$ мм, и не было выявлено пациенток с наличием истмико-цервикальной недостаточности.

Все фетоскопии и ФЛК были выполнены на фоне длительной эпидуральной аналгезии, что не потребовало применения дополнительных методов седации у пациенток или обезболивающих средств в раннем послеоперационном периоде. Эти данные указывают на эффективность и целесообразность применения регионарных методов обезболивания при выполнении ФЛК. В отличие от используемой в ряде центров инфльтрационной анестезии в месте введения фетоскопического операционного тубуса, длительная эпидуральная аналгезия обеспечивает отсутствие дискомфорта у пациентки во время длительного оперативного вмешательства. Кроме того, регионарная методика анестезиологического пособия в виде длительной эпидуральной аналгезии позволяет купировать в послеоперационном периоде болевой синдром, связанный с раздражением брюшины при проникновении в брюшную полость пациентки даже незначительного количества околоплодных вод во время пункции амниотической полости плода-реципиента с выраженным многоводием и в момент извлечения из нее операционного тубуса. В проведенном исследовании не было зарегистрировано ни одного случая постпункционных головных болей и других осложнений, связанных с региональными методами обезболивания при выполнении ФЛК. Таким образом, регионарная длительная эпидуральная аналгезия является методом анестезиологического пособия, обеспечивающим достаточный комфорт пациентки и адекватные условия для выполнения ФЛК анастомозов плаценты для операционной бригады.

Оценку результатов лечения ФФТС проводили на основании показателя живорождения, который определялся как выживаемость плодов от момента

проведения пациентке внутриматочной операции ФЛК вплоть до ее родоразрешения, и определения срока беременности на момент родоразрешения.

У 17 (65,38%) пациенток антенатальных потерь зарегистрировано не было, у 4 (15,38%) была установлена антенатальная гибель одного плода из двойни, у 5 (19,23%) антенатально погибли оба плода. Значимой зависимости количества погибших плодов от локализации плаценты при проведении ФЛК обнаружено не было ($p = 0,58$), распределение числа погибших плодов в зависимости от локализации плаценты представлено в таблице 5.

Таблица 5 — Распределение количества погибших плодов в зависимости от локализации плаценты при проведении ФЛК

Локализация плаценты	Кол-во погибших плодов			Всего
	0	1	2	
Передняя стенка	6	2	3	11
	54,55%	18,18%	27,27%	
Задняя стенка	11	2	2	19
	73,33%	13,33%	13,38%	
Всего	17	4	5	26

Значимой зависимости между количеством погибших плодов и возрастом пациентки, сроком беременности на момент обращения и на момент выполнения операции ФЛК, стадией ФФТС, количеством плацентарных анастомозов, коагулированных в процессе операции, установлено не было.

В течение 7 суток после ФЛК у 5 пациенток (19,2%) произошла антенатальная гибель обоих плодов из двойни, у 4 пациенток (15,4%) произошла антенатальная гибель одного плода из двойни (таблицы 6–8).

Таблица 6 — Распределение частоты антенатальной гибели плодов относительно количества суток, прошедших после ФЛК

Сутки после ФЛК	Число погибших плодов	% от общего числа погибших плодов (n = 14)
1	10	71,4
2	1	7,14
3	1	7,14
4	0	0
5	1	7,14
6	1	7,14
7	0	0

Таблица 7 — Распределение пациенток по стадиям ФФТС в группе гибели обоих плодов из двойни после ФЛК

Стадия ФФТС на момент обращения	Количество, n	% от общего числа пациенток
I	0	0
II	0	0
III	4	80
IV	1	20

Таблица 8 — Распределение пациенток по стадиям в группе гибели одного плода из двойни после ФЛК

Стадия ФФТС на момент обращения	Количество, n	% от общего числа пациенток
I	1	25
II	1	25
III	2	50
IV	0	0

Для исследования распределения частоты антенатальной гибели плодов относительно суток, прошедших после ФЛК, была построена кривая дожития с помощью метода Каплана–Мейера (рисунок 8).

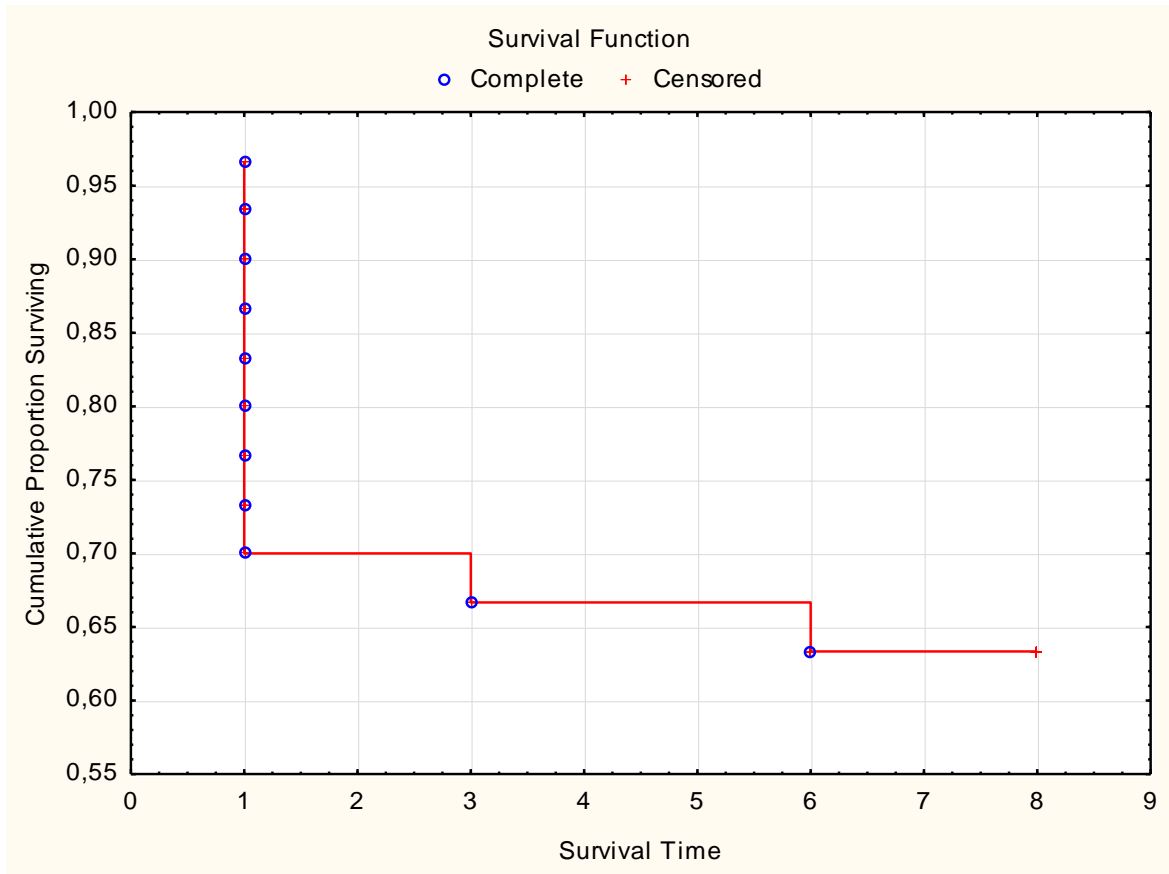


Рисунок 8 — Распределение частоты антенатальной гибели плодов в зависимости от числа суток, прошедших после ФЛК

Значение медианы дожития плодов, погибших антенатально после ФЛК, составило 1 сутки. Анализ кривой показывает, что большинство плодов погибло в течение первых суток после операции, кумулятивная вероятность выживания на 1-е сутки составила 70%, а выживания на 7-й день после операции — 63%. Таким образом, критическим периодом выживаемости плодов после ФЛК являются первые сутки, а сохранение жизнедеятельности плодов после 24 часов с момента оперативного вмешательства является благоприятным прогностическим признаком, что вероятно связано с успешной ранней адаптацией гемодинамики плодов к изменениям в системе гемодинамики, наступающим в результате коагуляции анастомозов плаценты.

При анализе случаев гибели плодов после проведенной ФЛК анастомозов плаценты обращает на себя внимание факт отсутствия значимой корреляции

между стадией ФФТС на момент выполнения внутриматочного вмешательства и показателями послеоперационной выживаемости плодов. Эти данные позволяют полагать, что выраженность клинических проявлений ФФТС, характеризующих тяжесть его течения, не является основанием для отказа от проведения ФЛК анастомозов плаценты даже при значительной выраженности синдрома. При антенатальной гибели одного плода из двойни после ФЛК установлено, что у 3 пациенток (75%) произошла гибель плода-реципиента, у 1 пациентки (25%) произошла гибель плода-донора. В исследованной группе на момент родоразрешения пациенток после выполненной ФЛК живорождение хотя бы одного плода из монохориальной двойни имело место у 21 (80,76%), при этом у 17 (66,38%) — выжили оба плода.

Средний срок беременности в исследованной группе пациенток, перенесших ФЛК, на момент их родоразрешения составил $31,35 \pm 1,19$ недели, при этом величина медианы, отражающая наиболее часто встречающийся показатель в распределении, составила 33,5 (20; 37) что значительно превосходит таковую по сравнению с данными о средней продолжительности беременности при естественном течении ФФТС, представленными в литературе [45, 48, 80]. На гистограмме (рисунок 9) представлено распределение срока беременности на момент родоразрешения по количеству пациенток, которое является полимодальным — то есть показывает, что выборка не является однородной, что обусловлено воздействием скрытых факторов. Первый пик по частоте срока беременности на момент родоразрешения соответствует 23 неделям и характеризует срок родоразрешения пациенток при антенатальной гибели одного или обоих плодов из двойни в течение 7 дней с момента выполнения операции ФЛК и в основном обусловлен проведением искусственного прерывания беременности вследствие гибели обоих плодов. Второй пик по частоте срока беременности на момент родоразрешения соответствует 37 неделям, что позволяет сделать вывод о том, что проведение ФЛК при ФФТС у 7 пациенток

(26,92%) позволило полностью корректировать проявления этого синдрома и обеспечить родоразрешение в доношенном сроке беременности.

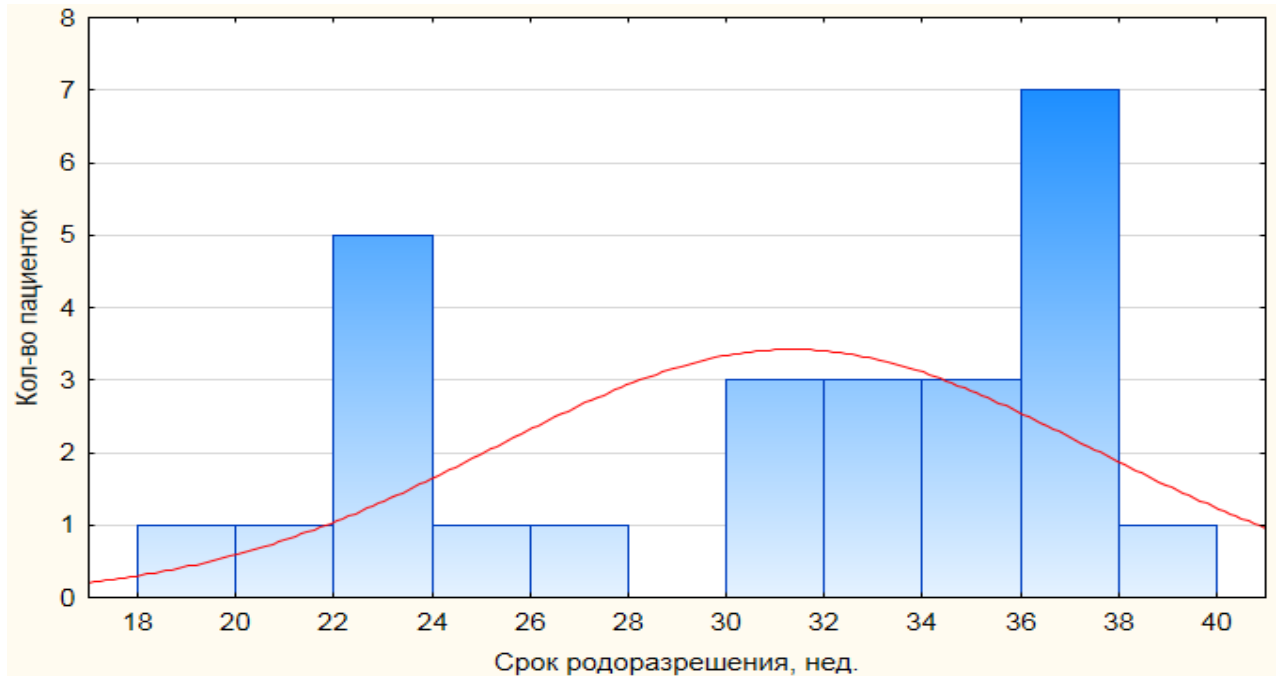


Рисунок 9 — Распределение пациенток по сроку родоразрешения

Корреляционный анализ зависимости между продолжительностью беременности в неделях после ФЛК и числом выживших и погибших плодов (0, 1, 2) показал, что имеет место значимая обратная умеренная корреляция между этими показателями ($R_s = -0,42$, $p = 0,03$). При попарном сравнении подгрупп с разным количеством погибших плодов с применением критерия Краскела–Уоллиса установлено, что величина срока беременности на момент родоразрешения значимо отличается ($p = 0,01$) в группе пациенток при антенатальной гибели обоих плодов как от группы при антенатальной гибели одного плода из двойни ($p = 0,03$), так и от группы с двумя выжившими плодами ($p = 0,016$). При этом в подгруппах пациенток с антенатальной гибелью одного плода и выживанием обоих плодов сроки беременности при родоразрешении значимо не различались ($p = 1,0$) (рисунок 10). Таким образом, выполнение ФЛК даже при последующей антенатальной гибели одного плода из двойни позволяет

продолжить беременность в интересах второго плода, что является значимым в отношении улучшения перинатальных исходов среди пациенток, монохориальная беременность у которых осложнилась развитием ФФТС.

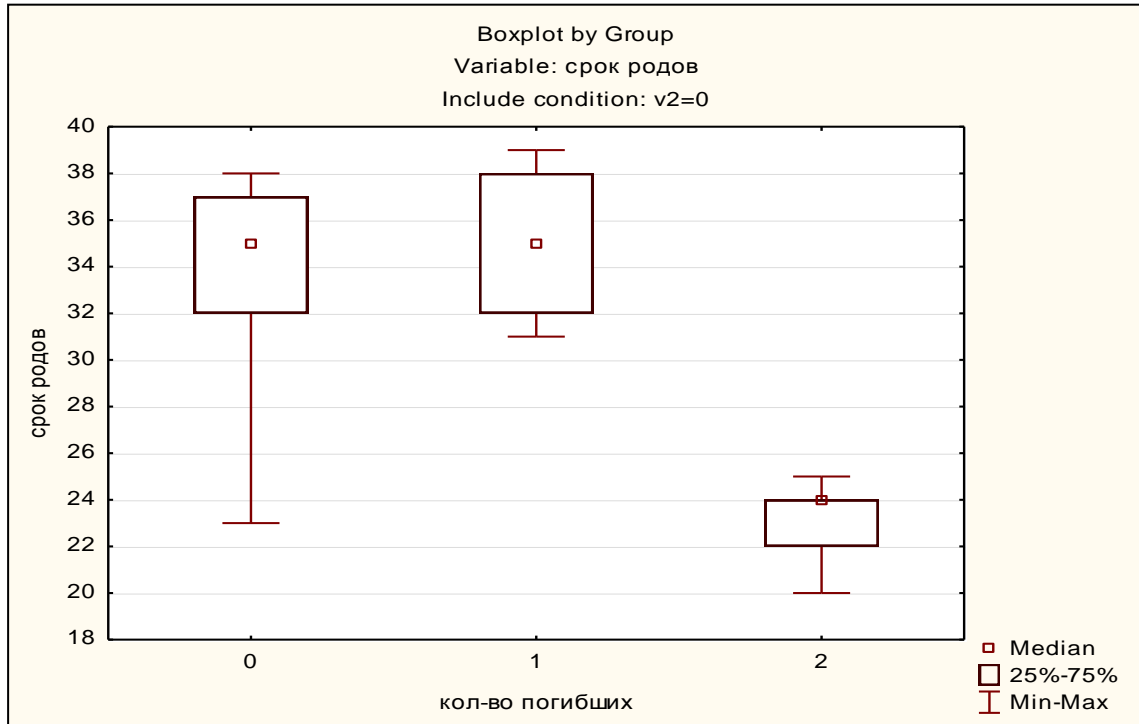


Рисунок 10 — Сроки родоразрешения в подгруппах пациенток с разным количеством антенатально погибших плодов

Представленные данные показывают, что коррекция ФФТС при использовании ФЛК плацентарных анастомозов позволяет достичь значимого улучшения перинатальных исходов по сравнению с естественным течением этого синдрома. Это оперативное внутриматочное вмешательство позволяет продлить беременность и улучшить показатели морфофункциональной зрелости плодов, что отражается в среднем весе живорожденных плодов $1894,22 \pm 117,56$ г и средней оценке по шкале Апгар на первой и пятой минуте после рождения 7,0 и 7,4 балла соответственно. Средний вес плода-донора составил $1754,33 \pm 186,66$ г, плода-реципиента — $2017,65 \pm 146,52$ г.

При анализе величин медиан срока беременности на момент родоразрешения пациенток в зависимости от стадии ФФТС установлено, что эти

показатели статистически не отличаются в подгруппах первых трех стадий синдрома (I–III), однако при IV стадии ФФТС имело место выраженное значимое снижение величины медианы срока беременности на момент родоразрешения (рисунок 11).

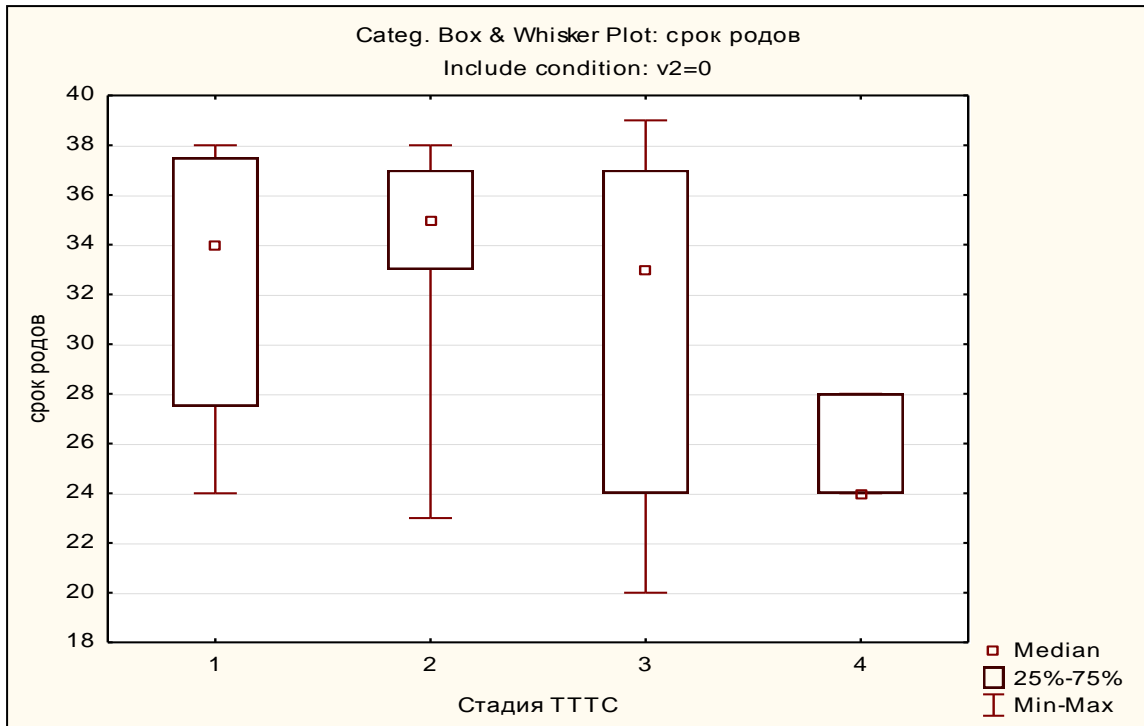


Рисунок 11 — Медианы срока родоразрешения в зависимости от стадии ФФТС

При сравнении величин медиан срока беременности на момент родоразрешения после ФЛК анастомозов плаценты при ее локализации по передней и задней стенкам матки не установлено значимых корреляционных связей между количеством коагулированных анастомозов плаценты и возрастом пациентки, сроком беременности на момент обращения в специализированные центры фетальной хирургии и сроком беременности при ФЛК, количеством погибших плодов.

Не обнаружено значимых корреляционных связей между сроком родов и возрастом пациентки, сроком обращения и сроком операции, стадией ФФТС.

В группе исследования зависимости между сроком родоразрешения и локализацией плаценты обнаружено не было ($p = 0,89$). Диаграмма диапазона

показателя срока беременности на момент родоразрешения представлена на рисунке 12.

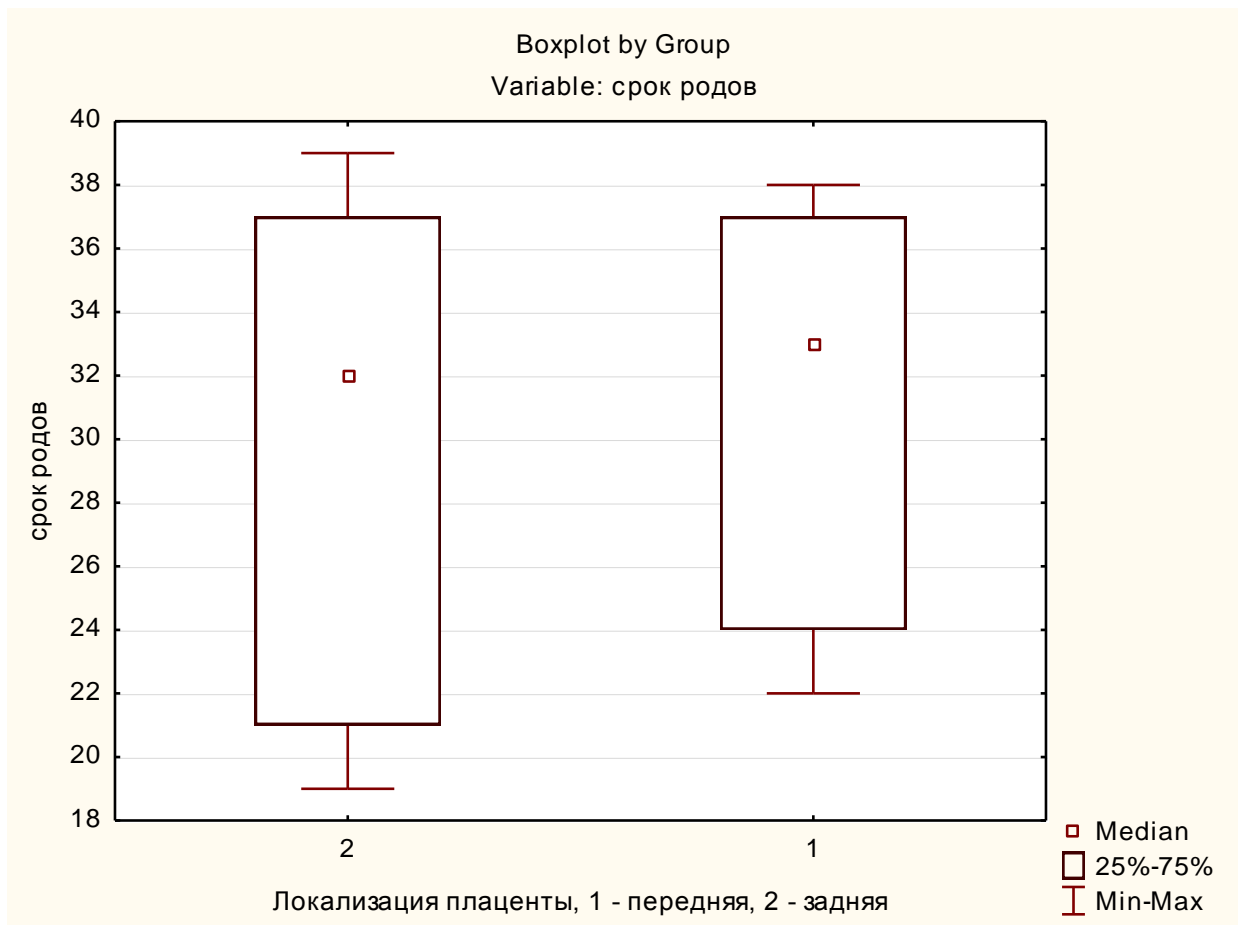


Рисунок 12 — Диапазон значений показателя срока беременности на момент родоразрешения в зависимости от преимущественной локализации плаценты

Также не было обнаружено зависимости между величиной срока беременности на момент родоразрешения и локализацией плаценты ($p = 0,89$) в подгруппе пациенток, у которых операция была успешной и не погиб ни один плод. Диаграмма диапазона величин значений показателя срока родоразрешения в этой подгруппе представлена на рисунке 13.

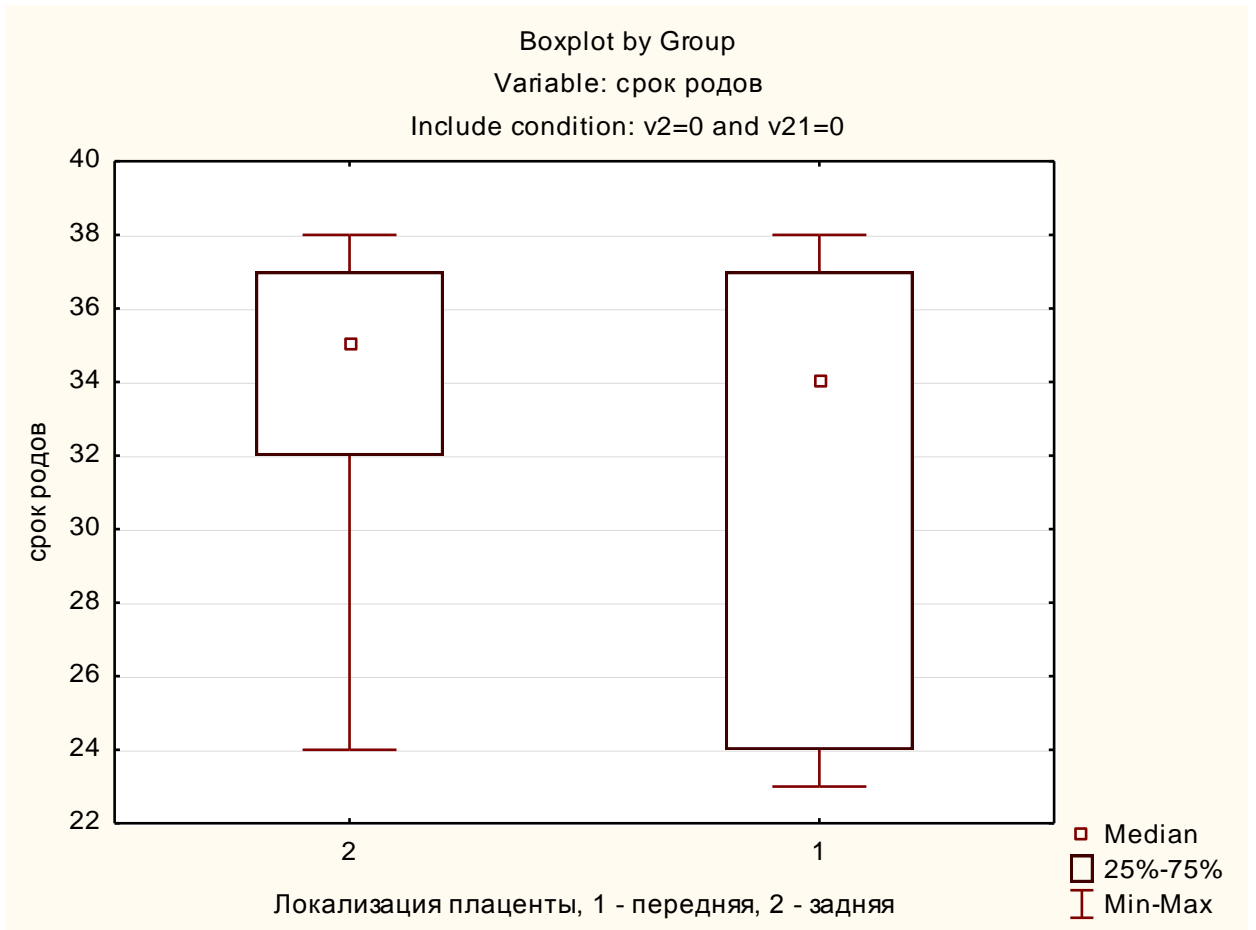


Рисунок 13 — Диапазон величин показателя срока родоразрешения в зависимости от локализации плаценты в подгруппе при отсутствии антенатальной гибели плодов

Обнаружена значимая корреляционная зависимость между длительностью операции ФЛК и преимущественной локализацией плаценты ($p = 0,001$). В подгруппе пациенток с преимущественной локализацией плаценты по передней стенке медианная продолжительность операции составляла 120 [120; 120] минут, в подгруппе с локализацией по задней стенке — 90 [60; 105] минут (рисунок 14).

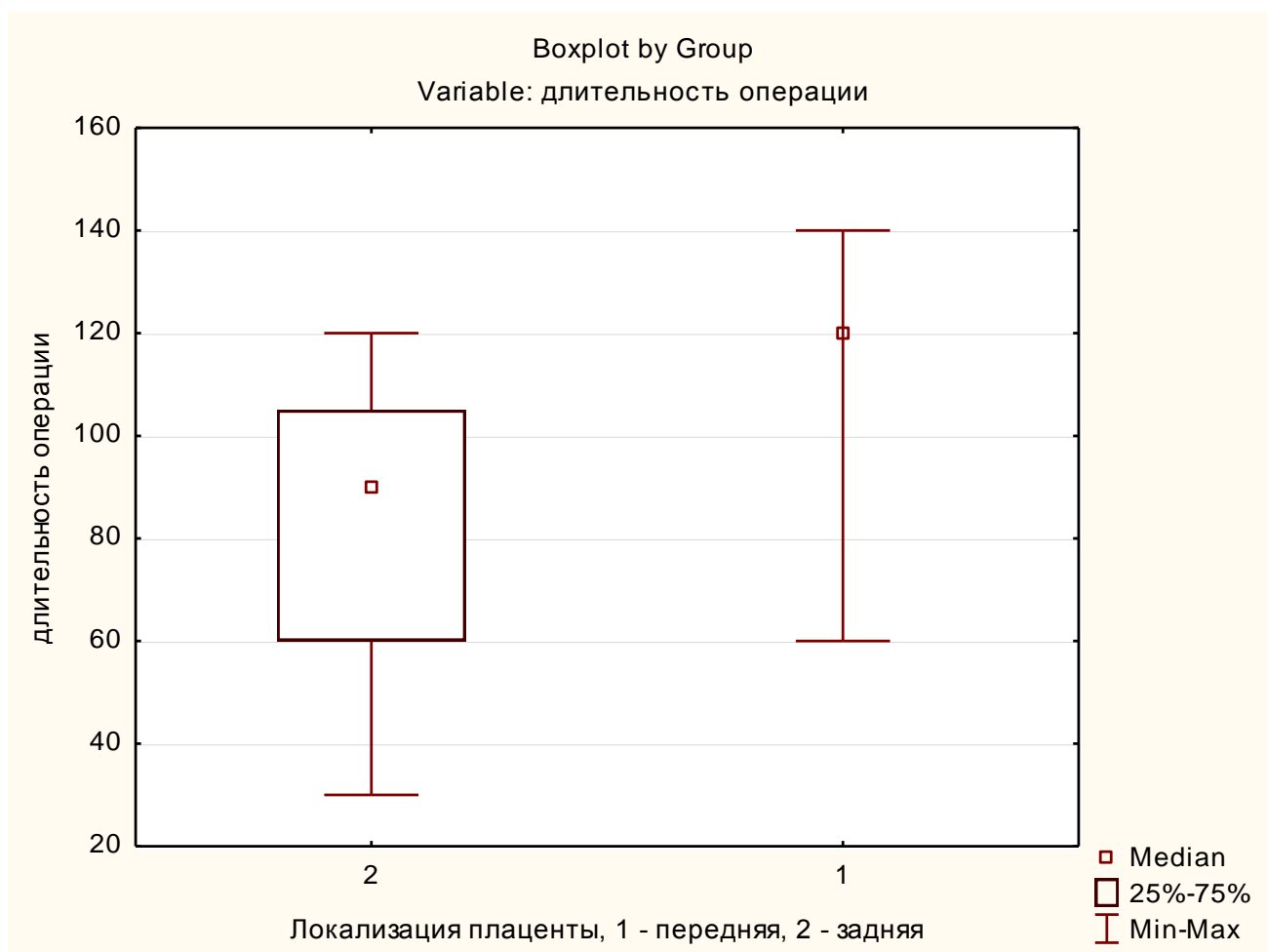


Рисунок 14 — Величины медиан продолжительности ФЛК в зависимости от локализации плаценты

В группе пациенток с локализацией плаценты по задней стенке матки средний срок беременности на момент родоразрешения составил $32,33 \pm 6,36$ недели. Показатели выживаемости плодов составили для двух плодов 73,33%, для хотя бы одного плода — 86,6%. Средняя продолжительность операции в этой группе составила $86 \pm 5,67$ минуты. При анализе величин оценки новорожденных по шкале Апгар у плодов-доноров и плодов-реципиентов средняя оценка на первой минуте составила — 7,1 и 7 баллов соответственно, на пятой минуте — 7,5 и 7,6 соответственно. При этом статистически значимых различий между плодами донорами и реципиентами выявлено не было. Средний вес плодов на момент родоразрешения составил $1807,4 \pm 204,4$ г.

При локализации плаценты по передней стенке матки средний срок родоразрешения составил $30,0 \pm 1,96$ недели. Показатели выживаемости составили — для обоих плодов 45,5%, для хотя бы одного плода — 63,6%. Средняя продолжительность операции в этой группе была $113,63 \pm 6,36$ минуты. При анализе показателей по шкале Апгар средняя оценка на первой минуте составила у донора и реципиента 6,8 и 7 баллов соответственно, на пятой минуте — 7 и 7 соответственно. Средний вес плодов на момент родоразрешения составил $2084 \pm 167,94$ г (таблица 9).

Таблица 9 — Сравнительная характеристика показателей срока родоразрешения и состояния плодов в группах с локализацией плаценты по передней и задней стенкам

Локализация плаценты		Передняя	Задняя	Все пациентки
Срок родов	среднее	30,00	32,33	31,35
	кол-во	11	15	26
	m, ошибка среднего	1,96	1,48	1,19
	Q1	24,00	28,00	24,00
	Me	33,00	35,00	33,50
	Q3	37,00	37,00	37,00
Длительность операции	среднее	113,64	86,00	97,69
	кол-во	11	15	26
	m, ошибка среднего	6,36	5,57	4,93
	Q1	120,00	60,00	90,00
	Me	120,00	90,00	105,00
	Q3	120,00	105,00	120,00
Вес донора	среднее	2115,00	1574,00	1754,33
	кол-во	5	10	15
	m, ошибка среднего	274,94	231,65	186,66
	Q1	1780,00	920,00	930,00
	Me	2000,00	1420,00	1780,00
	Q3	2025,00	2140,00	2140,00

Локализация плаценты		Передняя	Задняя	Все пациентки
Вес реципиента	среднее	2054,00	2002,50	2017,65
	кол-во	5	12	17
	m, ошибка среднего	125,52	204,40	146,52
	Q1	1870,00	1455,00	1600,00
	Me	2000,00	1675,00	1870,00
	Q3	2300,00	2660,00	2380,00
Апгар 1 донор	среднее	6,83	7,09	7,00
	кол-во	6	11	17
	m, ошибка среднего	0,17	0,21	0,15
	Q1	7,00	7,00	7,00
	Me	7,00	7,00	7,00
	Q3	7,00	8,00	7,00
Апгар 1 реципиент	среднее	7,00	7,00	7,00
	кол-во	4	11	15
	m, ошибка среднего		0,27	0,20
	Q1	7,00	7,00	7,00
	Me	7,00	7,00	7,00
	Q3	7,00	8,00	7,00
Апгар 2 донор	среднее	7,00	7,55	7,35
	кол-во	6	11	17
	m, ошибка среднего	0,26	0,28	0,21
	Q1	7,00	7,00	7,00
	Me	7,00	7,00	7,00
	Q3	7,00	8,00	8,00
Апгар 2 реципиент	среднее	7,00	7,64	7,47
	кол-во	4	11	15
	m, ошибка среднего		0,31	0,24
	Q1	7,00	7,00	7,00
	Me	7,00	7,00	7,00
	Q3	7,00	9,00	8,00

При использовании при статистической обработке точного двустороннего критерия Фишера в группах беременных при локализации плаценты по передней и задней стенке матки статистически значимых различий в общей выживаемости плодов, выживаемости одного и обоих плодов из двойни выявлено не было.

Несмотря на то, что по данным литературы преимущественная локализация плаценты на передней стенке матки является фактором, неблагоприятно влияющим на исход беременности, это не подтверждается данными проведенного исследования. Вероятным объяснением этого обстоятельства является преодоление технических трудностей путем применения изогнутого фетоскопического тубуса и тщательного выбора места его введения в амниотическую полость, что позволяет улучшить доступ для выявления и осуществления коагуляции сосудистых анастомозов на поверхности плаценты даже при ее локализации на передней стенке матки.

Обнаружена значимая обратная сильная корреляция между периодами выполнения операции с момента начала ее проведения в учреждении и продолжительностью операции ($R_s = -0,81$, $p = 0,000076$). Взаимное распределение временного промежутка в годах с момента начала проведения операции и ее продолжительности представлено на рисунке 15.

Эффект кривой обучения можно объяснить постепенным освоением хирургом особенностей архитектоники плацентарной поверхности и лучшим выявлением коммуникантных артерио-венозных анастомозов в процессе выполнения ФЛК.

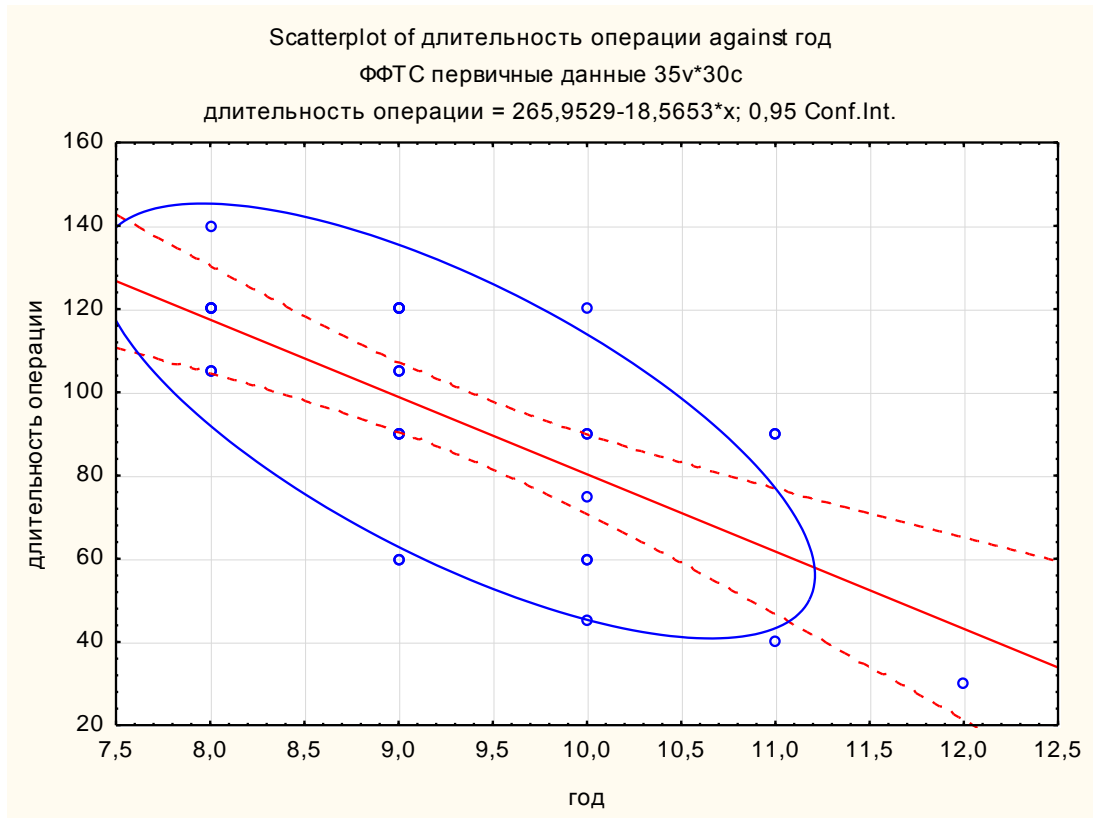


Рисунок 15 — Распределение продолжительности операции ФЛК в зависимости от временного промежутка с момента начала ее выполнения

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

При монохориальном многоплодии, осложненном развитием фето-фетального трансфузионного синдрома, при его естественном течении перинатальная смертность достигает 70–95% [45, 48, 80]. Тяжелые неврологические нарушения развиваются у 50% выживших новорожденных вследствие их глубокой недоношенности или последствий гибели одного плода из двойни [45, 48, 52, 54]. В этой связи ранняя диагностика этого специфического осложнения монохориального многоплодия и его патофизиологически обоснованное лечение являются определяющими факторами для успешного исхода беременности при развитии ФФТС. Несмотря на то, что в последние годы в понимании патофизиологических механизмов развития, диагностике и лечении фето-фетального трансфузионного синдрома был достигнут существенный прогресс, сохраняется целый ряд проблем, требующих дальнейшего изучения. Фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты является методом выбора коррекции при ФФТС, воздействующим на патофизиологические механизмы его развития, что доказано результатами рандомизированных контролируемых исследований [25, 34, 45, 62]. Хотя применение этого внутриматочного оперативного вмешательства существенно улучшило выживаемость плодов и позволило снизить частоту неврологической заболеваемости среди антенатально перенесших ФФТС новорожденных, существует необходимость дальнейшего изучения периоперационных прогностических факторов, определяющих перинатальные исходы после проведения ФЛК анастомозов плаценты.

В представленной работе в качестве критерия эффективности фетоскопической лазерной коагуляции была использована выживаемость плодов после ее проведения. При анализе исходов беременности в группе из 26 пациенток частота выживаемости плодов после лечения ФФТС методом ФЛК является сопоставимой с таковой, представленной в литературе, — выживание одного плода в 84,6% случаев, обоих плодов в 69,2% [25, 27, 52]. В соответствии

с данными современной литературы, средняя выживаемость плодов после фетоскопической лазерной коагуляции составляет 50–70%. По данным исследования Eurofetus, общая выживаемость одного плода у пациенток, беременность которых осложнилась I и II стадией ФФТС, составила 86% при ее снижении до 66% у пациенток с III и IV стадией ФФТС [52]. В недавно опубликованном нерандомизированном исследовании, включавшем более 1000 случаев ФЛК при ФФТС, в котором пациентки с II и III стадиями ФФТС составляли 86%, общая перинатальная выживаемость достигла 65% [25]. Показано, что при лечении методом ФЛК тяжелых форм фето-фетального трансфузионного синдрома гибель одного или обоих плодов является частым осложнением и наблюдается в среднем до 30% случаев [25, 56, 102]. По данным мультицентровых исследований, даже в ведущих мировых центрах перинатальной медицины после фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при ФФТС гибель плодов наблюдается у 24% доноров и у 17% реципиентов [102]. Гибель плода-донора после проведения инвазивных внутриматочных вмешательств чаще всего связана с резким нарушением его плодово-плацентарной гемодинамики в результате коагуляции ветвей сосудистых анастомозов, располагающихся на его плацентарной территории, что еще больше усугубляет его гиповолемию [102]. Наличие синдрома замедления роста плода с нулевым или реверсным кровотоком в артерии пуповины повышает риск гибели плода-донора после ФЛК на 20–40%. Риск гибели плода-реципиента повышается при наличии у него признаков тяжелой кардиальной дисфункции, что выражается в тотальном отеке или нулевом или реверсном кровотоке в венозном протоке в фазу систолы предсердий [56, 65]. В случае успешного проведения ФЛК для восстановления сердечной функции плода-реципиента требуется в среднем 4 недели [42].

Классическая классификация ФФТС, предложенная Quintero в 1999 году, в большей степени отражает не последовательное прогрессирование патологического процесса, а скорее степень тяжести течения синдрома

в зависимости от особенностей функционирования системы анастомозов монохориальной плаценты и позволяет выбирать оптимальный метод коррекции и формировать прогноз антенатального лечения [35, 45, 66, 119]. В нашем исследовании при анализе распределения пациенток по стадиям на момент постановки диагноза ФФТС обращала на себя внимание относительно малая доля беременных с I стадией (16,66%). Это факт указывает на то, что несмотря на возрастающий в последние годы интерес к проведению серийных амниоредукций или консервативной выжидательной тактики при I стадии ФФТС в качестве метода выбора при отсутствии прогрессирования в более тяжелые стадии, этот подход применим лишь к небольшому числу беременных при манифестации клиники фето-фетальной трансфузии. Группа пациенток с развернутой клинической картиной фето-фетального трансфузионного синдрома составила 83,34%. Таким образом, полученные нами данные показывают, что у большинства пациенток с монохориальным многоплодием, осложненным ФФТС при сроке беременности 16–26 недель, выполнение ФЛК анастомозов плаценты является методом выбора.

Представленные в проведенном исследовании показатели выживаемости плодов после выполнения ФЛК анастомозов плаценты были достигнуты благодаря всесторонней и тщательной оценке особенностей ультразвуковой картины расположения плаценты и показателей состояния плодов у каждой пациентки перед операцией, адекватному динамическому наблюдению в процессе течения беременности и своевременному выбору срока родоразрешения, а также использованию специального инструментария при расположении плаценты преимущественно по передней стенке матки.

В большинстве опубликованных в течение последних двадцати лет исследований локализация плаценты преимущественно по передней стенке матки расценивается как один из неблагоприятных прогностических факторов в отношении перинатальных исходов и выживаемости плодов после лазерной коагуляции [34, 38, 56, 62, 86]. При локализации плаценты на передней стенке

операция представляется технически более сложной, в связи с трудностью адекватной визуализации анастомозов и выполнения их коагуляции. Кроме того показано, что при локализации плаценты не на задней стенке матки чаще отмечается рецидивирование ФФТС вследствие не выявленных в связи с атипичным расположением резидуальных анастомозов, что влияет на показатели перинатальных исходов после ФЛК [38, 39, 86, 87]. В проведенном нами исследовании не было получено значимой корреляции между показателями выживаемости плодов и локализацией плаценты. По данным нашего исследования, продолжительность беременности после ФЛК при локализации плаценты по передней стенке достоверно не отличается от локализации плаценты по задней стенке. В целях обеспечения адекватной визуализации анастомозов плаценты при ее локализации на передней стенке матки были предложены различные методики выполнения ФЛК, такие как применение специальных дефлекторов лазерного проводника для фетоскопа, доступ к плаценте через заднюю стенку с лапароскопической ассистенцией и даже параумбиликальная минилапаротомия. Quintero предложил троакар-ассистированную методику, при которой оптика прямой визуализации применяется для выявления анастомозов с последующей их коагуляцией с помощью осторожного надавливания троакаром на плацентарную ткань с целью обеспечения качественной визуализации. Для преодоления технических сложностей визуализации анастомозов в нашем исследовании был применен изогнутый фетоскопический тубус в сочетании с гибкой оптикой прямой визуализации Karl Storz. Это позволило обеспечить лучшие условия для визуализации сосудистого экватора плаценты даже при ее неблагоприятной локализации и таким образом добиться максимально полной коагуляции выявленных анастомозов плаценты. Недостаточно полная коагуляция анастомозов по данным современной литературы является одним из наиболее значимых факторов, приводящих к неблагоприятным исходам после оперативного лечения ФФТС, в том числе его рецидиву, развитию ятрогенного синдрома анемии-полицитемии, гибели обоих плодов или тяжелому

ишемическому поражению головного мозга выжившего плода в случае гибели одного плода из двойни [54, 67, 76]. В соответствии с полученными нами данными, использование изогнутого гибкого фетоскопа при локализации плаценты на передней стенке матки позволило добиться снижения продолжительности операции, повышения показателей выживаемости плодов и снижения частоты интраоперационных осложнений. Таким образом, полученные нами данные позволяют утверждать, что путем применения изогнутого операционного фетоскопического тубуса удастся нивелировать различия в технике выполнения коагуляции анастомозов при расположении плаценты по передней и задней стенке матки. Принимая во внимание, что разработка нового операционного инструментария в области фетальной хирургии идет недостаточно интенсивно, для того чтобы значительно облегчить процесс выявления и коагуляции труднодоступных анастомозов, большое значение для улучшения перинатальных исходов приобретает фактор опыта хирурга в выполнении операции фетоскопической лазерной коагуляции.

Накопление опыта в выполнении фетоскопических операций было подтверждено построением кривой обучения, в соответствии с которой отмечено снижение продолжительности оперативных вмешательств за период с 2008 по 2012 год со 120 до 50 минут. Считается, что продолжительность операции ФЛК является одним из факторов, увеличивающих риск родоразрешения в течение 21 дня с момента ее выполнения [38]. Большая длительность оперативного внутриматочного вмешательства повышает риск возникновения сократительной активности миометрия, преждевременного излития околоплодных вод и, как следствие, преждевременных родов. Снижение времени оперативного вмешательства уменьшает объем интраоперационной фето-фетальной трансфузии и таким образом позволяет избежать необходимости выполнения высокоселективной методики ФЛК. Кроме того, технические сложности, обусловленные расположением плаценты и выбором места введения фетоскопа в полость матки, могут затруднять визуализацию анастомозов и приводить к

неполной их коагуляции. Это повышает риск рецидива ФФТС и гибели второго плода при гибели одного плода из двойни в результате острого шунтирования крови в его систему гемодинамики. Накопление опыта оператора при выполнении ФЛК позволяет снизить продолжительность оперативного вмешательства, что подтверждается данными проведенного исследования.

Так называемый эффект кривой обучения рассматривается большинством авторов как один из основных факторов, влияющих на исход беременности после проведения фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты. Принимая во внимание, что сроки и показания к выполнению ФЛК в настоящее время строго стандартизированы, а возможности модернизации фетоскопического инструментария ограничены, наиболее эффективным путем дальнейшего улучшения перинатальных исходов во многом представляется совершенствование хирургической техники операционных бригад, выполняющих ФЛК. При оценке эффекта кривой обучения рядом авторов [57, 81] показано, что для минимизации неблагоприятных исходов имеет значение как количество проведенных операций, так и число случаев проведенных в данном центре беременностей, осложненных ФФТС.

Morris с соавторами показали, что в их центре перинатальные исходы монохориальных беременностей, при которых применялось лечение ФФТС с применением ФЛК, улучшились после выполнения примерно 61 операции в течение 3,4 лет наработки практических навыков [81]. По мнению Necher, для значимого повышения выживаемости плодов после ФЛК хирургу требуется выполнить не менее 75 внутриматочных вмешательств [57]. Факторами, влияющими на достижение оптимальной выживаемости, являются ориентация в ангиоархитектонике плаценты, а также способность выявлять артерио-венозные анастомозы, обеспечивающие шунтирование крови между системами гемодинамики плодов, требующие выполнения коагуляции. Следует особо отметить, что эффект кривой обучения характеризует не только опыт оператора, но и работу всей операционной бригады в целом. Учитывая относительно

небольшое количество проведенных операций в каждом отдельном центре фетальной хирургии, большое значение имеет сотрудничество и обмен опытом между специалистами в этой области перинатальной медицины. Эффект кривой обучения также обосновывает необходимость наблюдения пациенток с фето-фетальным трансфузионным синдромом и выполнения ФЛК в специализированных центрах, имеющих достаточный опыт наблюдения беременных со специфическими осложнениями монохориального многоплодия.

В ходе всех проведенных в данном исследовании операций после окончания лазерной коагуляции сосудов в целях восстановления нормального количества околоплодных вод в амниотической полости плода-реципиента выполнялась амниоредукция, что также позволяло профилактировать укорочение длины цервикального канала и снизить вероятность нарушения целостности амниотических оболочек. В настоящее время не проведено рандомизированных исследований, оценивающих эффективность различных корригирующих вмешательств при истмико-цервикальной недостаточности, развивающейся при монохориальном многоплодии, осложненном ФФТС, поэтому данная проблема требует дальнейших исследований [33, 40].

При проведенном в нашем исследовании анализе величин медиан срока беременности на момент родоразрешения пациенток в зависимости от стадии ФФТС обращало на себя внимание, что эти показатели статистически не отличаются при ранних стадиях синдрома (I–III), и имело место резкое снижение величины этой медианы при IV стадии ФФТС. В литературе не представлены данные клинических исследований, определяющих оптимальные сроки родоразрешения при ФФТС. Выбор срока родоразрешения зависит от многих факторов, таких как стадия синдрома перед выполнением ФЛК, эффект от вмешательства и состояние плодов при динамическом наблюдении. Рекомендуемые сроки родоразрешения при ФФТС варьируют от планового в 32–34 недели беременности до 34–37 недель в случае благоприятного течения беременности после достижения полного эффекта после корригирующего

вмешательства. Медиана срока родоразрешения после лечения ФФТС с применением фетоскопической лазерной коагуляции по данным большинства исследований составляет 33–34 недели беременности. Это связано с тем, что ФЛК обычно применяется при случаях с развернутой клинической картиной, при которых выше риск преждевременного родоразрешения не только в связи с прогрессированием ФФТС, но и в связи с осложнениями внутриматочного вмешательства. Учитывая, что прогноз развития неврологических нарушений у новорожденных, перенесших ФФТС, зависит в значительной мере от степени недоношенности, с точки зрения перинатальных исходов при удовлетворительном состоянии плодов целесообразно пролонгирование беременности до срока 36–37 недель. По результатам проведенного исследования, почти у трети пациенток (30,68%) срок беременности при родоразрешении составил более 36 недель. Это позволило в большинстве этих случаев избежать необходимости пребывания новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии и их перевода в последующем на второй этап выхаживания.

Полученные данные об отсутствии статистических различий в сроках родоразрешения при выполнении ФЛК анастомозов плаценты на начальных стадиях (I–III) и снижении этого показателя при IV стадии ФФТС подтверждают необходимость динамического наблюдения всех пациенток с монохориальным многоплодием в специализированных центрах с целью максимально раннего выявления специфических для данного типа многоплодия осложнений и их коррекции. Коррекция ФФТС в начальных стадиях, до развития у плодов явлений декомпенсации сердечной функции, обеспечивает более благоприятные условия для восстановления их гемодинамики к моменту родоразрешения. В настоящем исследовании в случае гибели одного плода из двойни в 75% были отмечены антенатальные потери плодов-реципиентов, для которых более характерны явления декомпенсации функции сердца. Чаще всего ФФТС манифестирует между 16 и 28 неделями беременности, однако может развиваться и в более ранние сроки при тяжелом его течении [55, 66, 82]. Учитывая потенциальный

риск быстрого прогрессирования ФФТС, все монохориальные двойни требуют тщательного динамического наблюдения с целью максимально раннего проведения ФЛК анастомозов плаценты. Большинство исследователей считают необходимым проведение ультразвукового исследования при монохориальном многоплодии каждые 2 недели, поскольку увеличение интервала между обследованиями приводит к выявлению ФФТС на поздних стадиях (IV–V) и снижает эффективность корригирующих внутриматочных вмешательств [63].

При анализе неудачных попыток проведения ФЛК анастомозов плаценты наиболее частым интраоперационным осложнением было развитие в 10% случаев кровотечения из сосудов стенки матки при введении фетоскопа в амниотическую полость плода-реципиента, что приводило к резкому ухудшению визуализации и препятствовало выполнению запланированного хирургического вмешательства. Применение цветового доплеровского картирования на этапе выбора места введения фетоскопического тубуса в амниотическую полость плода-реципиента, по всей видимости, может снизить вероятность травматизации сосудов стенки матки и соответственно снизить вероятность развития внутриматочного кровотечения. Других осложнений со стороны матери выявлено не было, что свидетельствует об относительной безопасности фетоскопического вмешательства в отношении здоровья женщины. Наиболее частым ранним осложнением ФЛК является преждевременное излитие околоплодных вод в течение первых суток после проведения операции и прерывание беременности, что имело место в нашем исследовании в 10% случаев проведенных вмешательств, что соответствует данным современной научной литературы [25, 27, 56, 62]. При этом небольшое количество наблюдений случаев не выполненной ФЛК не позволило провести корректный статистический анализ факторов, сопряженных с неудачами при выполнении этой операции. Тем не менее обращал на себя внимание факт того, что зависимости между локализацией плаценты преимущественно по передней стенке матки, стадией ФФТС и сроком выполнения операции ФЛК в группе не выполненного вследствие

интраоперационных осложнений вмешательства не было выявлено. В проведенном исследовании ни одного случая развития хориоамнионита, потребовавшего прерывания беременности в течение 21 суток после выполнения ФЛК, не было зарегистрировано, что отражает достаточную безопасность данного внутриматочного вмешательства в отношении возможности развития инфекционных осложнений.

В нашем исследовании антенатальная гибель плодов в большинстве случаев происходила в первые сутки после операции, поэтому выживаемость плодов после 24 часов от ее выполнения является благоприятным признаком в отношении прогрессирования беременности. Полученная кумулятивная вероятность выживания в 68% случаев по истечении 7 суток после ФЛК на основании построенной кривой выживаемости по методу Каплана–Мейера позволила обосновать рациональное время стационарного наблюдения этой группы пациенток. Это соответствует принятому современному делению осложнений фетоскопической лазерной коагуляции на ранние — в течение 7 суток и поздние — в течение 7–21 суток с момента выполнения внутриматочного вмешательства. При этом следует отметить, что даже после успешного выполнения ФЛК у пациенток их по-прежнему необходимо относить к группе беременности высокого риска, требующей тщательного динамического наблюдения в специализированных акушерских центрах для выявления и коррекции поздних осложнений ФФТС и принятия решения о своевременном родоразрешении в интересах обоих плодов.

В отношении выбора оптимального анестезиологического пособия при выполнении ФЛК до настоящего времени в литературе отсутствует единое мнение. В разных центрах фетальной хирургии анестезиологическое пособие варьирует от инфильтрационной анестезии до общего наркоза. Учитывая, что фетоскопическая лазерная коагуляция относится к минимально инвазивным вмешательствам, многие специалисты в области фетальной хирургии широко применяют инфильтрационную анестезию места введения фетоскопического

тубуса в сочетании с седативными препаратами в ситуации, когда в конкретном клиническом случае операция не представляется технически сложной, например при локализации плаценты по задней стенке матки. По мнению некоторых исследователей, в ситуации сложного доступа, как правило при расположении плаценты по передней стенке матки при наличии крайне выраженного многоводия, оправдано применение ингаляционного наркоза, обеспечивающего хорошую релаксацию матки и иммобилизацию плодов за счет трансплацентарного поступления анестетиков в их систему гемодинамики [35, 50, 68]. Однако этот вид анестезиологического пособия сопряжен с кардиодепрессивным эффектом в том числе и в отношении плодов, что в ситуации стадий фето-фетального синдрома с развернутой клинической картиной может иметь фатальные последствия [50]. Кроме того, при наличии выраженного многоводия, всегда имеющего место при фето-фетальном трансфузионном синдроме, риск аспирационного синдрома у матери всегда возрастает. Внутривенная анестезия, также применяемая в ряде перинатальных центров, не обеспечивает достаточной релаксации матки и не безопасна в случае увеличения продолжительности оперативного вмешательства [50, 68, 118]. В свою очередь, регионарные методы анестезии обеспечивают достаточную релаксацию беременной, кроме того, не имеют значимого влияния на маточно-плацентарную гемодинамику [68, 118]. В качестве недостатка этой методики указывают отсутствие седативного и обезболивающего эффекта в отношении плодов, однако опыт показывает, что операции фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты не требуют обездвиживания плодов. Также в литературе описаны случаи отека легких у матери, связанного с перегрузкой правых отделов сердца беременной избыточным внутривенным введением кристаллоидов во время проведения ФЛК анастомозов плаценты на фоне применения регионарной анестезии [68, 118]. Однако при анализе нашего опыта использования длительной эпидуральной анальгезии не было зарегистрировано осложнений анестезиологического пособия. В настоящем исследовании была наглядно

продемонстрирована эффективность и безопасность применения длительной эпидуральной аналгезии при ФЛК анастомозов плаценты, отсутствие необходимости в дополнительной седации и назначении обезболивающих препаратов в послеоперационном периоде с целью купирования перитонеальных симптомов, вызванных поступлением околоплодных вод в брюшную полость при выполнении фетоскопии. Длительная эпидуральная аналгезия была одинаково эффективна при всех локализациях плаценты и ни в одном случае не потребовалось применения дополнительных методик анестезиологического обеспечения.

Полученные нами данные показывают, что ФЛК анастомозов плаценты является высокоэффективной операцией при антенатальном лечении ФФТС, которая является весьма безопасной в отношении здоровья матери и значительно улучшает показатели перинатальной смертности и заболеваемости среди плодов при монохориальном диамниотическом многоплодии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении фето-фетального трансфузионного синдрома в последние два десятилетия, показатели выживаемости плодов еще пока далеки от абсолютных. Результаты проведенного исследования подтверждают значительную эффективность фетоскопической лазерной коагуляции в отношении улучшения перинатальных исходов при этом осложнении монохориального многоплодия. Более того, полученные данные указывают на возможные пути улучшения показателей пролонгирования беременности и улучшения выживаемости плодов после применения ФЛК сосудистых анастомозов плаценты. Раннее выявление манифестации ФФТС за счет наблюдения монохориальных двоен в специализированных центрах, сокращение временного промежутка между постановкой диагноза и проведением фетоскопического лечения при любой стадии заболевания операционными бригадами, имеющими большой практический опыт, и динамическое стационарное и амбулаторное наблюдение в послеоперационном периоде являются путями дальнейшего снижения перинатальных потерь. Полученные результаты позволяют утверждать, что даже в ситуации антенатальной гибели одного плода из двойни удастся достичь значимого пролонгирования срока беременности и родоразрешения плодов, достигших морфофункциональной зрелости с благоприятным прогнозом в отношении их дальнейшего развития.

Тщательное планирование оперативного вмешательства, использование специализированных фетоскопических инструментов, а также регионарной анестезии (длительной эпидуральной аналгезии), позволяет добиться минимального риска реализации интраоперационных осложнений в отношении здоровья матери. Важным наблюдением является отсутствие статистически значимой разницы между сроками родоразрешения плодов после применения ФЛК при локализации плаценты по передней и задней стенкам матки. Таким образом, единственным принципиальным ограничением в использовании ФЛК является оптимальное «окно» в промежутке от 18 до 26 недель беременности.

В данном исследовании на основании анализа кривой выживаемости плодов после ФЛК по методу Каплана–Мейера удалось статистически обосновать сроки адекватного стационарного наблюдения в послеоперационном периоде в течение 7 суток. Критический период в отношении выживаемости плодов в течение 24 часов после операции ФЛК анастомозов плаценты позволяет прогнозировать исходы внутриматочного лечения.

В заключение можно утверждать, что ФЛК анастомозов плаценты является эффективным, безопасным и перспективным методом лечения ФФТС.

ВЫВОДЫ

1. Использование фетоскопической лазерной коагуляции при фето-фетальном трансфузионном синдроме позволяет в большинстве случаев предотвратить перинатальные потери. Результаты выживаемости плодов после ФЛК в нашем исследовании соответствовали показателям лучших центров фетальной хирургии (выживание одного плода — 84,6%, обоих плодов — 69,2%).

2. Локализация плаценты по передней стенке матки при проведении фетоскопической лазерной коагуляции статистически значимо не влияет на показатели эффективности ФЛК, сроки беременности на момент родоразрешения и не ухудшает перинатальные исходы беременности.

3. Накопление опыта хирурга в проведении ФЛК позволяет существенно сократить время продолжительности операции со 120 до 50 минут и соответственно снизить риск послеоперационных осложнений.

4. Выполнение фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты на I–III стадиях ФФТС по сравнению с IV стадией увеличивает средний срок родоразрешения до 33,5 недели и улучшает перинатальные исходы и таким образом обосновывает необходимость амбулаторного наблюдения пациенток с монохориальной многоплодной беременностью в специализированных центрах с момента ее диагностики.

5. ФЛК анастомозов плаценты является безопасным внутриматочным вмешательством в отношении пациенток с низкой частотой (10%) развития клинически незначимых осложнений.

6. Длительная эпидуральная аналгезия является безопасным и эффективным методом анестезиологического пособия при фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Операцию фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты необходимо выполнять в кратчайшие сроки после постановки диагноза, так как перинатальные исходы на ранних стадиях ФФТС достоверно лучше.

2. Выполнение оперативного вмешательства необходимо проводить в специализированных центрах фетальной хирургии операционной бригадой, имеющей наибольший практический опыт.

3. При расположении плаценты преимущественно по передней стенке матки при выполнении ФЛК необходимо использовать изогнутый фетоскоп, что позволяет преодолеть технические сложности при выявлении и коагуляции сосудистых анастомозов плаценты.

4. В послеоперационном периоде показано наблюдение в стационарных условиях в течение не менее 7 суток, с дальнейшим амбулаторным динамическим наблюдением в специализированном центре в целях выбора оптимального времени и метода родоразрешения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В рамках дальнейшей разработки темы представляется значимым определение оптимальной тактики при I стадии фето-фетального трансфузионного синдрома в сроки 16–26 недель. Важным направлением научных исследований является изучение факторов риска послеоперационных осложнений после выполнения фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты, а также исследование влияния параметров использования лазерной энергии при помощи оценки влияния суммарного количества использованной энергии, продолжительности операции и длительности приложения энергии на исходы беременности после выполнения данного вмешательства.

Требуется дополнительных исследований проблема терапии истмико-цервикальной недостаточности с целью предотвращения преждевременных родов после проведения ФЛК, а именно оценка эффективности различных способов коррекции с использованием наложения шва на шейку матки, вагинального прогестерона или разгрузочного pessaria. Также перспективным представляется применение в послеоперационном периоде нестероидных противовоспалительных препаратов с целью подавления продукции простагландинов вследствие реакции амниотических оболочек на неизбежное термическое повреждающее воздействие при выполнении ФЛК плацентарных анастомозов.

Представляется актуальным изучение механизмов, частоты встречаемости и факторов риска развития острого фето-фетального синдрома в родах, при отсутствии предшествующего хронического течения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МСС	—	максимальная систолическая скорость
МХДА	—	монохориальная диамниотическая двойня
САП	—	синдром анемии-полицитемии
СМА	—	средняя мозговая артерия
ТАР	—	трансабдоминальная амниоредукция
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ФЛК	—	фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов
ФФТС	—	фето-фетальный трансфузионный синдром

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамян, М.А. Эндоскопические фетальные хирургические операции: перспективы развития / М.А. Абрамян [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 12. — С. 22–27.
2. Айламазян, Э.К. Роль ультразвукового исследования при ведении беременности монохориальной двойней / Э.К. Айламазян, Е.С. Некрасова // Медицинский академический журнал. — 2011. — Т. 11, № 1. — С. 110–114.
3. Башмакова, Н.В. Коррекция патологии плода методами внутриутробной хирургии / Н.В. Башмакова [и др.] // Вестника Росздравнадзора. — 2016. — № 3. — С. 19–26.
4. Гусева, О.И. Ведение многоплодной беременности в антенатальном периоде: мнения врачей / О.И. Гусева // Медицинский альманах. — 2015. — № 4 (39). — С. 32–35.
5. Касимова, О.В. Монохориальные двойни: как снизить перинатальные потери? / О.В. Касимова, В.Н. Грященко, О.С. Гундарева // Пренатальная диагностика. — 2016. — Т. 15, № 3 — С. 227–231.
6. Косовцова, Н.В. Опыт инвазивной коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома / Н.В. Косовцова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 8. — С. 87–91.
7. Костюков, К.В. Диагностика синдрома селективной задержки роста плода, синдрома обратной артериальной перфузии при монохориальной многоплодной беременности / К.В. Костюков, К.А. Гладкова // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 2. — С. 14–18.
8. Костюков, К.В. Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома, синдрома анемии-полицитемии при монохориальной многоплодной беременности / К.В. Костюков, К.А. Гладкова // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 1. — С. 10–15.

9. Михайлов, А.В. Применение амниоредукции при фето-фетальном трансфузионном синдроме I стадии / А.В. Михайлов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии — 2017. — № 1 (57). — С. 82–84.
10. Михайлов, А.В. Применение лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме / А.В. Михайлов [и др.] // Таврический медико-биологический вестника. — 2016. — Т. 19, № 2. — С. 167–171.
11. Михайлов, А.В. Специфические осложнения монохориального многоплодия — фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром анемии-полицитемии / А.В. Михайлов [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. — 2017. — № 2. — С. 18–23.
12. Михайлов, А.В. Фето-фетальный трансфузионный синдром: учебное пособие / А.В. Михайлов [и др.]. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2017. — 48 с.
13. Некрасова, Е.С. Допплерометрия кровотока в почечной артерии плодов при фето-фетальном трансфузионном синдроме / Е.С. Некрасова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2011. — Т. 11, № 1. — С. 40–43.
14. Некрасова, Е.С. Допплерометрия кровотока в средней мозговой артерии при фето-фетальном трансфузионном синдроме / Е.С. Некрасова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, № 6. — С. 45–49.
15. Некрасова, Е.С. Особенности протокола ультразвукового исследования при беременности монохориальной двойней / Е.С. Некрасова // Ультразвуковая функциональная диагностика. — 2011. — № 2. — С. 63–68.
16. Некрасова, Е.С. Стандартизация ультразвукового исследования при монохориальной двойне, осложненной развитием фето-фетального трансфузионного синдрома / Е.С. Некрасова // Ультразвуковая функциональная диагностика. — 2010. — № 5. — С. 26–35.

17. Прибушеня, О.В. Врожденные пороки развития и неблагоприятные перинатальные исходы при многоплодной беременности / О.В. Прибушеня [и др.] // Пренатальная диагностика. — 2015. — Т. 14, № 1. — С. 52–61.
18. Сафонова, И.Н. Особенности антенатальных эхографических мониторингов и перинатальных результатов при специфических аномалиях монохориального многоплодия / И.Н. Сафонова // Перинатология и педиатрия. — 2016. — № 2 (66). — С. 77–85.
19. Сафонова, И.Н. Ультразвуковое исследование при фето-фетальном трансфузионном синдроме: дифференциальная диагностика и дифференцированные терапевтические подходы (обзор литературы и клинических случаев) / И.Н. Сафонова, И.С. Лукьянова, Р.Я. Абдуллаев // Здоровье женщины. — 2012. — № 2 (68). — С. 82.
20. Семенчук, В.Л. Современные методы коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома / В.Л. Семенчук, И.Г. Ляндрес // Лазерная медицина. — 2014. — Т. 18, № 3. — С. 52–57.
21. Семенчук, В.Л. Сравнительная оценка эффективности фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов и амниодренирования при коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома / В.Л. Семенчук, И.Г. Ляндрес, А.Н. Барсуков // Лазерная медицина. — 2013. — Т. 17, № 4. — С. 20–23.
22. Семенчук, В.Л. Фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме / В.Л. Семенчук, И.Г. Ляндрес // Лазеры в науке, технике, медицине: сб. науч. тр. XXVI Международной конференции. — М., 2015. — С. 132–135.
23. Харкевич, О.Н. Обоснование критериев тактики ранней пренатальной диагностики фето-фетального трансфузионного синдрома при многоплодной беременности / О.Н. Харкевич, В.Л. Семенчук // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 2–2 (62). — С. 128–132.

24. Юдаев, В.Н. Многоплодная беременность: клинические и медико-организационные проблемы [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Н. Юдаев; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. — М., 2003.
25. Akkermans, J. Twenty-five years of fetoscopic laser coagulation in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review / J. Akkermans, S.H.P. Peeters, F.J. Klumper et al. // *Fetal Diagn. Ther.* — 2015. — doi:10.1159/000437053.
26. Akkermans, J. What is the impact of placental tissue damage after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome? A secondary analysis of the Solomon trial / J. Akkermans, S.M. de Vries, D. Zhao et al. // *Placenta.* — 2017. — doi: 10.1016/j.placenta.2017.02.023.
27. Akkermans, J. A worldwide survey of laser surgery for twin-twin transfusion syndrome / J. Akkermans, S. H. P. Peeters, J. M. Middeldorp et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol. 45. — P. 168–174.
28. Antsaklis, A.J. Invasive diagnostic procedures in multiple pregnancies / A.J. Antsaklis, G.A. Partsinevelos // *Gynaecol. Perinatol.* — 2008. — Vol. 17 (1). — P. 15–21.
29. Barrea, C. Prenatal cardiovascular manifestations in the twin-to-twin transfusion syndrome recipients and the impact of therapeutic amnioreduction / C. Barrea, F. Alkazaleh, G. Ryan et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 192. — P. 892–902.
30. Baschat, A.A. Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome / A.A. Baschat, J. Barber, N. Pedersen et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 209. — P. 234.e1–234.e8.
31. Baud, D. Fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome before 17 and after 26 weeks' gestation / D. Baud, R. Windrim, J. Keunen et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 208. — P. 197.e1–197.e7.

32. Beauquier-Maccotta, B. Impact of monochorionicity and twin to twin transfusion syndrome on prenatal attachment, post traumatic stress disorder, anxiety and depressive symptoms / B. Beauquier-Maccotta, G.E. Chalouhi, A.-L. Picquet et al. // PLoS ONE. — 2016. — doi:10.1371/journal.pone.0145649.
33. Berghella, V. Prevention of preterm birth with pessary in twins (PoPPT): a randomized controlled trial / V. Berghella, L. Dugoff and J. Ludmir // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2017. — doi: 10.1002/uog.17430.
34. Chang, Y.-L. Fetoscopic guide laser therapy for twin-twin transfusion syndrome / Y.-L. Chang // *Gynecology and Minimally Invasive Therapy.* — 2013. — Vol. 2. — P. 8–12.
35. Chang, Y.-L. Outcome of twin-twin transfusion syndrome treated by laser therapy in Taiwan's single center: role of Quintero staging system / Y.-L. Chang, A.-S. Chao, S.-D. Chang et al. // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* — 2016. — Vol. 55. — P. 700–704.
36. Chmait, R.H. Donor catch-up growth after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome / R.H. Chmait, A.H. Chon, S.M. Schrage et al. // *Early Human Development.* — 2015. — Vol. 91. — P. 751–754.
37. Chmait, R.H. Fetal growth after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome / R.H. Chmait, L.M. Korst, P.W. Bornick et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 199. — 47.e1–47.e6.
38. Chmait, R.H. Perioperative characteristics associated with preterm birth in twin-twin transfusion syndrome treated by laser surgery / R.H. Chmait, L.M. Korst, A. Llanes et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 209. — P. 264.e1–264.e8.
39. Chmait, R.H. Residual vascular communications in twin-twin transfusion syndrome treated with sequential laser surgery: frequency and clinical implications / R.H. Chmait, S.A. Assaf, K. Benirschke // *Placenta.* — 2010. — Vol. 31. — P. 611–614.

40. Cincotta, R. Future directions in the management of twin-to-twin transfusion syndrome / R. Cincotta, S. Kumar // *Twin Research and Human Genetics*. — 2016. — doi:10.1017/thg.2016.32
41. Costa-Castro, T. Velamentous cord insertion in monochorionic twins with or without twin-twin transfusion syndrome: Does it matter? / T. Costa-Castro, S. De Villiers, N. Montenegro et al. // *Placenta*. — 2013. — P. 1–6. — <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2013.08.009>
42. Degenhardt, J. Short-time impact of laser ablation of placental anastomoses on myocardial function in monochorionic twins with twin-to-twin transfusion syndrome / J. Degenhardt, M. Reinold, C. Enzensberger et al. // *Ultraschall in Med*. — 2015. — doi: 10.1055/s-0035-1553405
43. De Villiers, S.F. Arterio-arterial vascular anastomoses in monochorionic placentas with and without twin-twin transfusion syndrome / S.F. de Villiers, F. Slaghekke, J.M. Middeldorp et al. // *Placenta*. — 2012. — Vol. 33. — P. 652–654.
44. De Villiers, S.F. Correlation between veno-venous anastomoses, TTTS and perinatal mortality in monochorionic twin pregnancies / S.F. de Villiers, D.P. Zhao, D. Cohen et al. // *Placenta*. — 2015. — Vol. 36. — P. 603–606.
45. Diehl, W. Twin-twin transfusion syndrome: Treatment and outcome / W. Diehl, A. Diemert, K. Hecher // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. — 2014. — Vol. 28. — P. 227–238.
46. Diemert, A. Laser therapy of twin-to-twin transfusion syndrome in triplet pregnancies / A. Diemert, W. Diehl, A. Huber et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. — 2010. — Vol. 35. — P.71–74.
47. Dunn, E.A. How early do imaging changes occur in MC/DA surviving twins following co-twin demise? [Oral communication abstract] / E.A. Dunn, R. Windrim, F. Alkazaleh et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. — 2006. — Vol. 28. — P. 359–411.

48. Fisk, N.M. The basic and clinical science of twin-twin transfusion syndrome / N.M. Fisk, G.J. Duncombe, M.H.F. Sullivan // *Placenta*. — 2009. — Vol. 30. — P. 379–390.
49. Galea, P. The placenta contributes to activation of the renin angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome / P. Galea, O. Barigye, L. Wee et al. // *Placenta*. — 2008. — Vol. 29. — P. 734–742.
50. Galinkin, J.L. Anesthesia for fetoscopic fetal surgery: twin reverse arterial perfusion sequence and twin-twin transfusions syndrome / J.L. Galinkin, R.R. Gaiser, D.E. Cohen et al. // *Anesth. Analg.* — 2000. — Vol. 91. — P. 1394–1397.
51. Gallot, D. Selective feticide in monochorionic twin pregnancies by ultrasound-guided umbilical cord occlusion / D. Gallot, H. Laurichesse and D. Lemery // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 22. — P. 484–488.
52. Glennon, C.L. The history of treatment of twin-to-twin transfusion syndrome / C.L. Glennon, S.A. Shemer, R. Palma-Dias et al. // *Twin Research and Human Genetics*. — 2016. — Vol. 19(3). — P. 168–174.
53. Gratacos, E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionics with intermittent absent/reverse diastolic flow: laser treatment vs elective delivery at 32 weeks [Oral communication abstract] / E. Gratacos, L. Lewi, B. Munoz et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 28. — P. 359–411.
54. Gray, P.H. Neurodevelopmental outcome and risk factors for disability for twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery / P.H. Gray, L. Poulsen, K. Gilshenan et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 204. — P. 159.e1–159.e6.
55. Guilherme, R. Very early twin-to-twin transfusion syndrome and discordant activation of the renin-angiotensin system / R. Guilherme, S. Patrier, M.C. Gubler et al. // *Placenta*. — 2009. — Vol. 30. — P. 731–734.
56. Habli, M. Incidence of complications in twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a single-center experience / M. Habli,

- A. Bombrys, D. Lewis et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 201. — P. 417.e1–417.e7.
57. Hecher, K. Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome / K. Hecher, W. Diel, L. Zikulnig et al. // *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology.* — 2000. — Vol. 92. — P.135–139.
58. Herway, C. Fetal intraperitoneal transfusion for iatrogenic twin anemia-polycythemia sequence after laser therapy / C. Herway, A. Johnson, K. Moise and K.J. Moise Jr. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 33. — P. 592–594.
59. Hinch, E. Outcomes of stage I TTTS or liquor discordant twins: a single-centre review / E. Hinch, A. Henry, I. Wilson, A.W. Welsh // *Prenatal Diagnosis.* — 2016. — Vol. 36. — P. 507–514.
60. Hollander, R.A. Twin-to-twin transfusion syndrome and limb ischemia: a case report / R. A. Hollander, D. Puylaert, K. Fabry et al. // *Case Rep. Perinat. Med.* — 2012 — Vol. 1(1–2) — P. 79–81.
61. Jani, J. Persistent elevation of cell-free fetal DNA levels in maternal plasma following selective coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-twin transfusion syndrome [Oral conversation abstract] / J. Jani, T. Wataganara, E. Gratacos et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 217–268.
62. Khalek, N. Fetoscopic laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome / N. Khalek, M.P. Johnson, M.W. Bebbington // *Seminars in Pediatric Surgery.* — 2013. — Vol. 22. — P. 18–23.
63. Khalil, A. ISUOG practice guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy / A. Khalil, M. Rodgers, A. Baschat et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol. 47. — P. 247–263.
64. Khalil, A. Twin-twin transfusion syndrome: study protocol for developing, disseminating, and implementing a core outcome set / A. Khalil, H. Perry, J. Duffy et al. // 2017. — doi: 10.1186/s13063-017-2042-0

65. Kontopoulos, E.V. Percent absent end-diastolic velocity in the umbilical artery waveform as a predictor of intrauterine fetal demise of the donor twin after selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome / E.V. Kontopoulos, R.A. Quintero, R.H. Chmait et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 30. — P. 35–39.
66. Kontopoulos, E.V. Twin-to-twin transfusion syndrome: definition, staging, and ultrasound assessment / E. Kontopoulos, R.H. Chmait and R.A. Quintero// *Twin Research and Human Genetics.* — 2016. — Vol. 19 (3). — P. 175–183.
67. Kowitt, B. Long-term morbidity after fetal endoscopic surgery for severe twin-to-twin transfusion syndrome / B. Kowitt, R. Tucker, D. Watson-Smith et al. // *Journal of Pediatric Surgery.* — 2012. — Vol. 47. — P. 51–56.
68. Kumbhar, V. Anaesthesia for foetoscopic Laser ablation- a retrospective study / V. Kumbhar, M. Radhika, P. Gundappa et al. // *Indian J. Anaesth.* — 2016. — Vol. 60. — P. 931–935.
69. Lenclen, R. Neonatal outcome in preterm monochorionic twins with twin-to-twin transfusion syndrome after intrauterine treatment with amnioreduction or fetoscopic laser surgery: comparison with dichorionic twins / R. Lenclen, A. Paupe, G. Ciarlo et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 196. — P. 450.e1–450.e7.
70. Lewi, L. A pilot study to assess the role of placental MR imaging to predict placental distribution and the position of the vascular equator in twin-to-twin transfusion syndrome [Oral conversation abstract] / L. Lewi, M. Cannie, V. Vandecaveye et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 217–268.
71. Lewi, L. Intertwin anastomoses in monochorionic placentas after fetoscopic laser coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: is there more than meets the eye? / L. Lewi, J. Jani, M. Cannie et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 194. — P. 790–795.

72. Lewi, L. Prevalence of congenital heart disease in the neonatal period in TTTS treated by laserphotocoagulation [Oral conversation abstract] / I. Witters, M. Gewillig, L. Lewi et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 217–268.
73. Li, X. Prognosis and long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated twin-to-twin transfusion syndrome / X. Li, S. Morokuma, K. Fukushima et al. // *BMC Pregnancy and Childbirth.* — 2011. — 7 p. — doi: 10.1186/1471-2393-11-32
74. Lopriore, E. Clinical outcome in neonates with twin anemia-polycythemia sequence / E. Lopriore, F. Slaghekke, D. Oepkes et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 203. — P. 54.e1–54.e5.
75. Lopriore, E. Fetoscopic laser treatment of twin-to-twin transfusion syndrome followed by severe twin anemia-polycythemia sequence with spontaneous resolution / E. Lopriore, K. Hecher, F.P. H.A. Vandenbussche et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — P. e4–e7. — doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.073.
76. Lopriore, E. Incidence, origin, and character of cerebral injury in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery / E. Lopriore, G. van Wezel-Meijler, J.M. Middeldorp et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 194. — P. 1215–1220.
77. Lopriore, E. Neonatal morbidity in twin-twin transfusion syndrome / E. Lopriore, D. Oepkes, F. J. Walther // *Early Human Development* — 2011. — Vol. 87. — P. 595–599.
78. Mann, P. Twin-to-twin transfusion syndrome and potential applicability to the Barker hypothesis / P. Mann, J. Green, K. Walker // *Journal of Neonatal Nursing.* — 2016. — <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnn.2016.03.002>.
79. Matias, A. Screening for twin-twin transfusion syndrome at 11-14 weeks of pregnancy: the key role of ductus venosus blood flow assessment / A. Matias, N. Montenegro, T. Loureiro et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 35. — P. 142–148.

80. Michelfelder, E. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage / E. Michelfelder, W. Gottliebson, W. Border et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 30. — P. 965–971.
81. Morris, R.K. Fetoscopic laser coagulation for severe twin-to-twin transfusion syndrome: factors influencing perinatal outcome, learning curve of the procedure and lessons for new centres / R.K. Morris, T.J. Selman, A. Harbidge et al. // *International journal of obstetrics and gynecology.* — 2010. — Vol. 117. — P. 1350–1357.
82. Mosquera, C. Twin-twin transfusion syndrome / C. Mosquera, R.S. Miller, L.L. Simpson // *Seminars in Perinatology.* — 2012. — doi: 10.1053/j.semperi.2012.02.006.
83. Nassr, A.A. Fetal interventional procedures and surgeries: a practical approach / A.A. Nassr, H. Erfani, J.E. Fisher et al. // *J. Perinat. Med.* — 2017. — doi: 10.1515/jpm-2017-0015.
84. Nizard, J. Maternal hemodynamic changes following treatment by laser coagulation of placental vascular anastomoses and amnioreduction in twin-to-twin transfusion syndrome / J. Nizard, I. Gussi and Y. Ville // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 28. — P. 670–673.
85. O'Donoghue, K. Stage I twin-twin transfusion syndrome: rates of progression and regression in relation to outcome / K. O'Donoghue, E. Cartwright, P. Galea, N.M. Fisk // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 30. — P. 958–964.
86. Papanna, R. Laparoscopy-assisted fetoscopy for laser surgery in twin-twin transfusion syndrome with anterior placentation / R. Papanna, A. Johnson, R.T. Ivey et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 35. — P. 65–70.
87. Papanna, R. Risk factors associated with preterm delivery after fetoscopic laser ablation for twin-twin transfusion syndrome / R. Papanna, D. Block-Abraham, L.K. Mann et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2014. — Vol. 43. — P. 48–53.

88. Pathak, B. Postoperative middle cerebral artery peak systolic velocity changes confirm physiological principles of the sequential laser technique for twin-twin transfusion syndrome / B. Pathak, R. Quintero, E. Kontopoulos et al. // *Fetal Diagn. Ther.* — 2010. — Vol. 28. — P. 140–144.
89. Peeva, G. Endoscopic placental laser coagulation in dichorionic and monochorionic triplet pregnancies / G. Peeva, P. Chaveeva, E. G. Guevara et al. // *Fetal Diagn. Ther.* — 2016. — Vol. 40. — P. 174–180.
90. Pestana, I. The effect of mode of delivery on neonatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies: a retrospective cohort study / I. Pestana, T. Loureiro, A. Almeida et al. // *The Journal of reproductive medicine.* — 2013. — Vol. 2.
91. Pruetz, J.D. Twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery: postnatal prevalence of congenital heart disease in surviving recipients and donors / J.D. Pruetz, M. Sklansky, J. Detterich et al. // *Prenat. Diagn.* — 2011. — doi: 10.1002/pd.
92. Quarello, E.Q. Incidence, mechanisms and patterns of fetal cerebral lesions in twin-twin transfusion syndrome [Oral communication abstract] / E.Q. Quarello, M.M. Molho, Y. Ville et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 28. — P. 359–411.
93. Quarello, E.Q. Is there a role for intrauterine rescue transfusion in anemic monochorionic survivors? [Oral communication abstract] / E.Q. Quarello, J.S. Stirneman, J.P.B. Bernard et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 28. — P. 359–411.
94. Quintero, R. A. Is laser treatment of twin-twin transfusion syndrome as effective in triplets as in twins? / R.A. Quintero, R. Chmait, P.W. Bornick et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 28. — P. 359–411.
95. Quintero, R. Laser therapy for monochorionic diamniotic twin gestations affected by selective intrauterine growth retardation and absent end-diastolic velocity of the umbilical artery / R. Quintero // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 217–268.

96. Quintero, R.A. Laser treatment of twin-to-twin transfusion syndrome / R.A. Quintero, E. Kontopoulos, R.H. Chmait // *Twin Research and Human Genetics*. — 2016. — Vol. 19 (3). — P. 197–206.
97. Quintero, R.A. Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome / R.A. Quintero, C. Comas, P.W. Bornick et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 16. — P. 230–236.
98. Quintero, R.A. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome / R.A. Quintero, J.E. Dickinson, W.J. Morales et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 188. — P. 1333–1340.
99. Quintero, R.A. Staging of twin-twin transfusion syndrome / R.A. Quintero, W.J. Morales, M.H. Allen et al. // *Journal of Perinatology*. — 1999. — Vol. 19(8), Part 1. — P. 550–555.
100. Quintero, R.A. The cocoon sign: a potential sonographic pitfall in the diagnosis of twin-twin transfusion syndrome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 23. — P. 38–41.
101. Roberts, D. Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review / D. Roberts, S. Gates, M. Kilby and J.P. Neilson // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 31. — P. 701–711.
102. Robyr, R. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome / R. Robyr, L. Lewi, I.J. Salomon et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 194. — P. 796–803.
103. Robyr, R. Prognostic factors for preterm delivery in twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) treated by laser coagulation [Oral conversation abstract] / R. Robyr, M. Boulvain, L. Ortqvist et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 217–268.
104. Rossi, A.C. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature / A.C. Rossi,

- V. D'Addario // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — doi:10.1016/j.ajog.2007.09.043.
105. Senat, M.-V. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome: a role for fetal blood sampling / M.-V. Senat, J.-P. Bernard, S. Loizeau et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 360–363.
106. Simonazzi, G. Accurate neurosonographic prediction of brain injury in the surviving fetus after the death of a monochorionic co-twin [Oral communication abstract] / G. Simonazzi, G. Pilu, M. Segata et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 28. — P. 359–411.
107. Slaghekke, F. Antenatal management of twin-twin transfusion syndrome and twin anemia-polycythemia sequence / F. Slaghekke, D.P. Zhao, J.M. Middeldorp et al. // *Expert review of Hematology.* — 2016. — doi:10.1080/17474086.2016.1200968.
108. Slaghekke, F. Laser surgery as a management option for twin anemia-polycythemia sequence / F. Slaghekke, R. Favre, S.H.P. Peeters et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2014. — Vol. 44. — P. 304–310.
109. Sperling, L. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins / L. Sperling, C. Kill, L.U. Larsen et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 29. — P. 517–526.
110. Squires, L.S. A case study of recipient twin surviving complications of twin-to-twin transfusion syndrome / L.S. Squires // *Nursing for Women's Health.* — 2013. — Vol. 17(5). — doi:10.1111/1751-486X.12062.
111. Stagnati, V. Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis / V. Stagnati, C. Zanardini, A. Fichera et al. // doi: 10.1002/uog.15989.
112. Stamilio, D.M. Twin-twin transfusion syndrome: an ethics-based and evidence-based argument for clinical research / D.M. Stamilio, W.D. Fraser, T.R. Moore // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2010 — P. 3–16. — doi:10.1016/j.ajog.2009.12.006.

113. Stirnemann, J.J. A definition of selectivity in laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome and its relationship to perinatal outcome / J.J. Stirnemann, B. Nasr, E. Quarello et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 198. — P. 62.e1–62.e6.
114. Stirnemann, J.J. A definition of selectivity in laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome and its relationship to perinatal outcome / J.J. Stirnemann, B. Nasr, E. Quarello et al. // *A. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 198. — P. 62.e1–62.e6.
115. Suertes, M. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anaemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence / M. Suertes, D. Oepkes // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* — 2014. — Vol. 28. — P. 215–226.
116. Suzuki, S. Perinatal outcomes of monochorionic-diamniotic twin pregnancies uncomplicated at 28 weeks of gestation / S. Suzuki // *Japanese Clinical Medicine.* — 2016. — Vol. 7. — P. 15–17.
117. Tollenaar, L.S.A. Twin anemia polycythemia sequence: current views on pathogenesis, diagnostic criteria, perinatal management, and outcome / L.S.A. Tollenaar, F. Slaghekke, J.M. Middeldorp et al. // *Twin Research and Human Genetics.* — 2016. — P. 1–12. — doi:10.1017/thg.2016.18
118. Tran, K.M. Anesthesia for fetal surgery / K.M. Tran // *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* — 2010. — Vol. 15 — P. 40–45.
119. Twin-twin transfusion syndrome / Society for Maternal-Fetal medicine, with the assistance of L.L. Simpson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2013. — doi:10.1016/j.ajog.2012.10.880.
120. Umur, A. Monoamniotic-versus diamniotic-monochorionic twin placentas: Anastomoses and twin-twin transfusion syndrome / A. Umur, M. JC van Gemert, P.G.J. Nikkels // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 189(5). — P. 1325–1329.

121. Van Mieghem, T. Outcome prediction in monochorionic diamniotic twin pregnancies with moderately discordant amniotic fluid / T. Van Mieghem, E. Eixarch, L. Gucciardo et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 37. — P. 15–21.
122. Vanderbilt, D.L. Prevalence and risk factors of cerebral lesions in neonates after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome / D.L. Vanderbilt, S.M. Schrager, A. Llanes et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 207. — P. 320.e1–320.e6.
123. Ville, Y. Update on laser treatment in TTTS [Oral conversation abstract] / Y. Ville, M. Boulvain, J. Deprest et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 217–268.
124. Wagner, M.M. Short- and long-term outcome in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser surgery compared with conservative management / M.M. Wagner, E. Lopriore, F.J. Klumper et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 201. — P. 286.e1–286.e6.
125. Walsh, C.A. Recurrent twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a systematic review of the literature / C.A. Walsh, F.M. McAuliffe // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 40. — P. 506–512.
126. Watanabe, M. Fetal surgery: progress and perspectives / M. Watanabe, A.W. Flake // *Advances in Pediatrics.* — 2010. — Vol. 57. — P. 353–372.
127. Werner, H. Visualisation of the vascular equator in twin-to-twin transfusion syndrome by virtual fetoscopy / H. Werner, J. Lopes Dos Santos, R.A. Sa et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* — doi: 10.1007/s00404-015-3891-y.
128. Yamamoto, M. Operative and postoperative complications in 120 fetoscopies for laser treatment in twin to twin transfusion syndrome (TTTS) [Oral conversation abstract] / L. El Murr, M. Yamamoto, Y. Ville // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 217–268.

129. Yinon, Y. Circulating angiogenic factors in monochorionic twin pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome and selective intrauterine growth restriction / Y. Yinon, E.B. Meir, A. Berezowsky et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2014. — Vol. 210. — P. 141.e1–141.e7.
130. Zhao, D. Histologic chorioamnionitis and funistis after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome / D. Zhao, D. Cohen, J.M. Middeldorp et al. // *Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol. 128 (2). — P. 304–312. — doi: 10.1097/AOG.0000000000001469.
131. Zhao, D.P. Laser surgery in twin-twin transfusion syndrome with proximate cord insertions /D.P. Zhao, S.H.P. Peeters, J.M. Middeldorp et al. // *Placenta.* — 2013. — Vol. 34. — P. 1159–1162.
132. Zhao, D.P. The role of veno-venous anastomoses in twin-twin transfusion syndrome / D.P. Zhao, D.Cohen, J.M. Middeldorp et al. // *Placenta.* — 2014. — Vol. 35. — P. 334–336.
133. Zhao, D.P. Venous-venous anastomoses in twin-twin transfusion syndrome: A multicenter study / D.P. Zhao, O. Cambiaso, L. Otano et al. // *Placenta.* — 2015. — Vol. 36. — P. 911–914.