

На правах рукописи

КОСТЮКОВ

Кирилл Витальевич

**МОНОХОРИАЛЬНАЯ МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ:
ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ И ТАКТИКА
ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Москва – 2020

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр Акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Серов Владимир Николаевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Сичинава Лали Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор кафедры

Чечнева Марина Александровна – доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области, профессор кафедры лучевой диагностики

Михайлов Антон Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «26» января 2021 г. в «13» часов на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России <http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Kostukov%20K.V.-dissertation.pdf>

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Течение монохориальной многоплодной беременности характеризуется развитием осложнений, встречающихся только при данном типе плацентации, такими как фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП), синдром анемии-полицитемии (САП) и синдром обратной артериальной перфузии (СОАП). При отсутствии лечения перинатальные потери достигают 90%.

ФФТС встречается в 9-15% случаев монохориальных двоен (Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al. 2008). В отсутствие своевременной внутриутробной коррекции ФФТС в большинстве случаев происходит прерывание беременности и/или гибель плодов. В связи с этим для обеспечения благоприятного исхода крайне важна своевременная диагностика и лечение синдрома. Крайне актуальным остаётся поиск ранних маркёров ФФТС, позволяющий прогнозировать развитие данного осложнения. В настоящее время применяют два основных подхода к внутриутробному лечению ФФТС – это амниоредукция (АР) и фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов (ФЛКА) плаценты. Выбор оптимального метода внутриутробной коррекции ФФТС является чрезвычайно важным и требует изучения.

САП характеризуется наличием значительной разницы концентрации гемоглобина между близнецами (Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, et al., 2007). Диагностика синдрома основана на оценке максимальной скорости кровотока (МСК) в средней мозговой артерии (СМА) плода. Лечебная тактика при САП направлена на устранение анемии, путём переливания эритроцитарной массы плоду с анемией и/или на устранение межплодовой гемотрансфузии посредством ФЛКА. Однако до настоящего времени не разработаны четкие критерии выбора терапии.

ССЗРП встречается наиболее часто среди всех осложнений монохориальной многоплодной беременности, его распространенность

составляет от 10 до 25% (Gratacós E, Lewi L, Munoz B, et al. 2007). Диагностика синдрома основывается на выявлении отклонений фетометрических параметров одного плода от нормы. В настоящее время существует несколько вариантов тактики ведения беременности осложненной ССЗРП, в том числе длительное стационарное наблюдение, преждевременное родоразрешение и селективный фетоцид плода с задержкой роста. Определение оптимальной акушерской тактики при ССЗРП является приоритетной задачей.

СОАП является редким осложнением беременности, встречающимся в 1 случае на 35000 родов. Неблагоприятный исход вызван активным ростом плода с акардией, который является отражением его чрезмерного кровоснабжения плодом-помпой. Основной задачей является оценка риска развития неблагоприятного исхода, лежащая в основе выбора тактики ведения беременности.

Широкий спектр специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности с высоким риском перинатальных потерь определяет необходимость разработки четких критериев в определении оптимальной тактики ведения беременности, своевременном решении вопроса о целесообразности и объёме внутриутробного оперативного лечения.

Диссертация К.В. Костюкова, посвящена изучению патогенеза специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности, оценке влияния осложнений на перинатальные исходы, оптимизации их диагностики, в частности раннего прогнозирования, а также определению рациональной тактики ведения и лечения в антенатальном периоде.

Цель исследования

Улучшение перинатальных исходов при осложнениях монохориальной многоплодной беременности на основании оптимизации алгоритмов пренатальной диагностики, тактики ведения беременности и внутриутробного лечения.

Задачи исследования

1. Изучить перинатальные исходы при нормальном течении монохориальной многоплодной беременности и её специфических осложнениях.
2. Выявить ранние эхографические предикторы осложнений монохориальной многоплодной беременности.
3. Исследовать особенности роста плодов при нормальном течении монохориальной двойни на основе разработки специальных нормативных шкал и влияние разных типов ССЗРП на перинатальные исходы.
4. Изучить состояние сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного при ФФТС.
5. Провести сравнительный анализ эффективности различных методов антенатального лечения ФФТС (амниоредукции и лазерной коагуляции сосудистых анастомозов) и СОАП (консервативной и оперативной).
6. Изучить влияние особенностей строения монохориальной плаценты на развитие специфических осложнений беременности.
7. На основании полученных результатов оптимизировать существующие диагностические методы и разработать алгоритм ведения монохориальной многоплодной беременности с целью снижения частоты перинатальных осложнений.

Научная новизна и практическая значимость

Данная работа, посвященная изучению патогенеза, диагностике специфических осложнений монохориального многоплодия и их внутриутробному лечению, выполнена впервые. Определена частота и структура перинатальных осложнений, возникающих при ФФТС, ССЗРП, САП и СОАП. Выявлены ранние эхографические маркёры позволяющие прогнозировать развитие ФФТС и ССЗРП. Произведена оценка роста плодов при неосложненной монохориальной и дихориальной двойнях, на её основании разработаны нормативные таблицы и процентильные шкалы роста плодов в зависимости от типа плацентации. Применение расширенной ЭХО-КГ плодов позволило изучить развитие и прогрессирование кардиомиопатии

у плода-реципиента при ФФТС. Определены преимущества внутриутробной фетоскопической коррекция ФФТС и оперативной тактики лечения СОАП. На основании полученных данных оптимизирована тактика оперативного лечения ФФТС и СОАП. Разработаны алгоритмы обследования, ведения беременности и лечения специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности.

Внедрение в практику. Материалы диссертационной работы используются специалистами ультразвуковой диагностики и акушерами-гинекологами ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Результаты диссертационной работы использованы при разработке клинических рекомендаций по ведению многоплодной беременности. Материалы работы использованы для реализации государственного задания по теме: «Разработка протоколов проведения фетальных хирургических вмешательств и контроля их эффективности» № АААА-А18-118053190025-9.

Положения, выносимые на защиту

1. ФФТС является наиболее неблагоприятным осложнением монохориальной многоплодной беременности и сопровождается высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений, заболеваемости и смертности новорожденных.
2. Эхографические маркёры первого триместра у пациентов с монохориальной многоплодной беременностью позволяют прогнозировать развитие специфических осложнений: увеличение ТВП и дискордантность ТВП плодов являются предикторами ФФТС и неразвивающейся беременности, а дискордантность КТР и окружности живота плодов – предикторы ССЗРП.
3. Разработанные нормативные шкалы предполагаемой массы тела плодов демонстрируют снижение темпов роста при монохориальной двойне с 30 недель, по сравнению с дихориальной. Дискордантный рост плодов в сочетании с аномальным кровотоком в артериях пуповины ассоциирован с высокой частотой неблагоприятных исходов: ССЗРП III типа с высокой

частотой антенатальной гибели, а ССЗРП II типа - неонатальной заболеваемости и смертности. В основе ССЗРП лежит несоответствие плацентарных территорий плодов и сниженное количество плацентарных артерио-артериальных и артерио-венозных анастомозов.

4. ФЛКА снижает частоту неонатальной заболеваемости по сравнению с амниоредукцией. На исход оперативного лечения влияют локализация плаценты на передней стенке матки, индекс массы тела беременной более 25, III и IV стадии ФФТС, сочетание с ССЗРП и опыт хирургической бригады.

5. ФФТС в половине случаев вызывает патологические изменения сердечно-сосудистой системы плода - кардиомиопатию реципиента. Её частота увеличивается по мере прогрессирования синдрома. Кардиомиопатия значительно повышает риск антенатальной гибели плода-реципиента в послеоперационном периоде и сохраняется у четверти новорожденных, перенесших ФФТС.

6. СОАП ассоциирован с высоким риском антенатальной гибели плода-помпы, заболеваемостью и летальностью новорожденных. Внутриутробная коррекция СОАП позволяет значительно снизить частоту неблагоприятных исходов, по сравнению с консервативным ведением.

Апробация результатов исследования

Результаты исследования и основные положения доложены на: XVI, XVII, XVIII, XIX и XX Всероссийском научно-образовательном форуме "Мать и Дитя" (Москва, 2015-2019гг); XXVIII, XXIX и XXX Международном конгрессе с курсом эндоскопии Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний (Москва, 2015-2017гг); X Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2016); XIII Международном конгрессе по перинатальной медицине (Белград, 2017); IV Международном конгрессе по многоплодной беременности (Мадрид, 2017); XXVI Европейском конгрессе перинатальной медицины (Санкт-Петербург, 2018); XXXV Международном конгрессе «Плод как пациент» (Москва,

2019); XXIX Международном конгрессе по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии (Берлин, 2019).

Диссертационная работа апробирована в ФГБУ НМИЦ «АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ 25 июня 2020 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 29 печатных работ, из них: в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации – 20, в зарубежных изданиях, индексируемых в Web of science– 2, в Scopus– 3.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 222 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 208 источников: 27 отечественных и 181 зарубежных. Текст иллюстрирован 28 таблицами и 55 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследований. Работа выполнена в отделениях ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2012-2019гг. В исследование включено 409 женщин с монохориальной многоплодной беременностью и 624 новорожденных, которые проходили обследование/лечение и были родоразрешены в Центре.

Эхографические исследования выполнялись на ультразвуковом сканере Voluson E8 Expert (GE MedicalSystems, Zipf, Австрия). Обязательным было точное определение срока беременности, типа хориальности и амниальности.

Специфические осложнения монохориального многоплодия выявлялись в ходе эхографического исследования.

Диагностика ФФТС основывалась на следующих эхографических критериях - выявлении маловодия у плода-донора (МВК менее 2см) и многоводия у плода-реципиента (МВК более 8-10см).

Диагностика ССЗРП основывалась на следующих критериях: масса одного из плодов менее 10 перцентиль и/или окружность живота одного из плодов превышает окружность второго более 10% и/или разница предполагаемой массы близнецов больше 25% при проведении двух последовательных УЗ-исследований с периодичностью 1 раз в 1 или 2 недели.

В основе диагностики САП лежало изменение максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии плодов. Увеличение МСК в СМА у донора свидетельствовало об анемии, а уменьшение скорости у реципиента – полицитемии. Диагностическими критериями являлось увеличение МСК более 1,5 МоМ у донора и снижение менее 1,0 МоМ у реципиента или разница значений МСК у плодов (дельта МСК) более 0,5 МоМ.

Диагностика СОАП основывалась на выявлении монохориальной многоплодной беременности и наличии выраженных аномалий развития одного из плодов, ретроградного кровотока в артерии пуповины по данным доплерометрии и отсутствия нормально функционирующего сердца.

Поиск ранних маркёров специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности был основан на стандартном скрининговом исследовании первого триместра в сроке 11–13 недель 6 дней, который проводился согласно рекомендациям международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG) и фонда медицины плода (FMF). Исследование включало измерение копчико-теменного размера плодов (КТР), толщины воротникового пространства (ТВП), кровотока в венозном протоке и других эхографических маркеров. В зависимости от исхода беременности были сформированы четыре группы – нормальное течение беременности; ФФТС; ССЗРП и неразвивающаяся беременность в сроках 11-20 недель. В группах оценивались следующие УЗ-маркёры: увеличение ТВП более 95 перцентилья; дискордантность ТВП плодов более 0,6 мм; дискордантность КТР плодов более 10% или более 6 мм; дискордантность ОЖ более 10%.

Для изучения особенностей роста плодов при разном типе плацентации были сформированы две группы: I группа - 128 беременных неосложненной монохориальной диамниотической двойней; II группа - 450 беременных дихориальной диамниотической двойней. В исследование вошли 1156 плодов, которым были выполнены 5286 фетометрических исследований. Предполагаемая масса плодов рассчитывалась с помощью формулы Hadlock FP и соавт. (Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J., 1991) на основании стандартных эхографических параметров: окружности и бипариетального размера головки, окружности живота и длины бедра.

Для оценки перинатальных исходов монохориальной многоплодной беременности осложнённой ССЗРП обследовано 96 беременных и 177 новорожденных. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от типов кровотока в артериях пуповины, согласно общепринятой классификации синдрома (Gratacos E, Lewi L, Munoz B, et al., 2007).

С целью оценки состояния сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного при ФФТС проводилась комплексная эхокардиографическая оценка и определение уровня NTproBNP в амниотической жидкости реципиента. Эхокардиография плодов проводилась с помощью ультразвуковой системы Voluson E8 (GE MedicalSystems, Zipf, Австрия) в сроках беременности 16-26 недель. Диагностическими критериями кардиомиопатии плода и новорожденного являлись гипертрофия миокарда, кардиомегалия, недостаточность АВ-клапанов, венозной гемодинамики (нулевая или реверсная А-волна венозного протока, пульсация вены пуповины), производительности миокарда (Тей-индекс более 0,35) и наличие обструкции выносящего тракта правого желудочка. Образцы амниотической жидкости, используемые для анализа уровня NT-proBNP, были получены в ходе оперативного лечения ФФТС. Определение уровня NTproBNP проводили иммунохемилюминесцентным методом (CLIA - «Immulite2000», «Siemens Healthcare Diagnostics Inc.» (США)) в клинко-диагностической

лаборатории Центра. Предел обнаружения (аналитическая чувствительность) для данного метода составляет 10 пг/мл.

Для сравнения эффективности различных методов антенатального лечения ФФТС обследовано 153 пациентки с монохориальной диамниотической двойней, осложненной ФФТС. В зависимости от тактики ведения беременности были сформированы три группы: I группа - 126 пациенток, которым проводилась ФЛКА; II группа – 11 пациенток, которым выполнялись серийные АР; и III группа - 16 беременных, которым внутриутробное лечение не проводилось. Выбор тактики ведения беременности, осложненной ФФТС, зависел от срока поступления в Центр, стадии ФФТС и технической возможности выполнения оперативного лечения. ФЛКА проводилась в сроках от 16 до 26 недель, под местной анестезией, в некоторых случаях дополнялась введением седативных средств. Трансабдоминально под ультразвуковым контролем производилось введение троакара в амниотическую полость плода-реципиента. Место введения троакара выбиралось напротив предполагаемого сосудистого экватора. В случаях локализации плаценты на передней стенке матки доступ располагался на латеральной поверхности передней брюшной стенки. Для обеспечения оптимальной видимости плаценты, расположенной на передней стенке, использовался фетоскоп с 30-ти градусным углом обзора и встроенным подъёмником типа Альбаран, для сгибания световода. Во время выполнения фетоскопии ориентирами для поиска сосудистого экватора являлись - линия межплодовой перегородки на поверхности плаценты и место отхождения пуповин реципиента и донора. Сосуды, пересекающие линию межплодовой перегородки, исследовались в обоих направлениях с целью поиска места анастомозирования. Для лазерной коагуляции использовался иттрий-неодимовый лазер Dornier Medilas Fibertom 8100 (Dornier MedTech, Германия). Мощность лазерной энергии в режиме бесконтактной коагуляции - 40 Вт. Операция завершалась амниоредукцией околоплодных вод плода-реципиента, до нормального количества – МВК 5-7

см. Серийные АР были выполнены 11 пациенткам. Операция выполнялась под местной анестезией и непрерывным ультразвуковым контролем. Методика операции заключалась в пункции передней брюшной стенки, стенки матки иглой 18G и её введении в амниотическую полость плода-реципиента. Околоплодные воды удалялись до достижения нормального количества (МВК 5-7 см). Появление и нарастание многоводия у реципиента являлось показанием для повторения процедуры. В группах проводилась оценка течения беременности и неонатальных исходов.

Для сравнения эффективности и безопасности оперативной и консервативной тактики ведения беременности, осложненной СОАП, обследовано 50 пациенток. В зависимости от выбранной тактики ведения беременности (консервативной или оперативной) пациенты были разделены на две группы. Выбор тактики ведения беременности осуществлялся исходя из срока беременности на момент госпитализации в Центр, клинической ситуации и информированного согласия пациента. Консервативная тактика рекомендовалась при отсутствии признаков прогрессирования СОАП - отсутствии кровотока у плода с акардией, а также в сроке беременности более 23 недель, ввиду технической невозможности коагуляции сосудов пуповины большого диаметра. Оперативное внутриутробное лечение СОАП предлагалось пациентам в сроке беременности от 15 до 23 недель в случаях прогрессирования роста плода с акардией, при признаках декомпенсации состояния плода-помпы и при моноамниотической беременности. В зависимости от типа выполняемой операции пациенты были разделены на две подгруппы. В первой подгруппе проводилась интерстициальная лазерная коагуляция сосудов пуповины плода с акардией под контролем эхографии. Операция выполнялась под местным обезболиванием. Под УЗ-контролем иглой 18G производилась пункция передней брюшной стенки, стенки матки и туловища плода с акардией. В режиме цветового доплеровского картирования конец иглы подводился к месту вхождения пуповины в туловище плода, мандрен извлекался, в просвет иглы вводился 0,7 мм

световод лазерной установки (Dornier Medilas Fibertom 8100, Dornier MedTech, Германия). Проводилось несколько сессий коагуляции в режиме непрерывной волны с мощностью 50 Вт до прекращения регистрации кровотока по данным ЦДК в сосудах пуповины. Во второй подгруппе пациентам с монохориальной моноамниотической многоплодной беременностью проводилась лазерная коагуляция и пересечение пуповины акардиального плода под контролем фетоскопии.

С целью изучения влияния особенностей строения монохориальной плаценты на развитие осложнений было исследовано 150 плацент. В зависимости от течения беременности плаценты были разделены на 3 группы: I группа - 73 плаценты при неосложненном течении беременности; II группа - 44 плаценты при беременности осложненной ФФТС; III группа - 33 плаценты при беременности осложненной ССЗРП. Проводилось визуальное макроскопическое исследование каждой плаценты, включающее оценку места отхождения пуповин, расстояние между пуповинами, ангиоархитектоники плацент (тип, размер и количество анастомозов), процентное соотношение плацентарных территорий. Для оценки ангиоархитектоники плацент выполнялось контрастирование плацентарных сосудов. Контрастирование проводилось по следующей методике: амниотические оболочки и межплодовая перегородка удалялись, остатки крови и сгустков аккуратно выдавливались из сосудов, вена и одна из артерий пуповины катетеризировались 2-мм катетером, после чего дистальная часть пуповины пережималась зажимом. С помощью 20 мл шприцов через катетеры вводилось контрастное вещество (краска гуашь) до тех пор, пока вся сосудистая сеть не была заполнена. С помощью программного обеспечения Sketchandcalc (Sketchandcalc™, ft², США). проводилось определение процентного отношения плацентарной территории каждого плода. Распределение плацентарной территории между плодами считалось неравным, если соотношение территорий было более 1,5, т.е. у одного плода менее 40% и более 60% у второго.

Характеристика использованных статистических методов.

Сведения о каждом пациенте были занесены в базу данных ПК, выполненную в стандартной форме программного приложения Excel (Microsoft office Excel 2010).

Стандартные функции Excel были также использованы для вычисления параметров описательной статистики, построения диаграмм и графиков, иллюстрирующих результаты проведенного статистического анализа.

Основной объем статистической обработки данных был выполнен с помощью пакета программ «GraphPad Prism 8» (GraphPad Software, USA).

Для определения нормальности распределения использовали обобщенный тест Д'Агостино-Пирсона. Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение со стандартным отклонением, для их сравнения использовали t-test и тест ANOVA. Данные с распределением, отличным от нормального представлены как медиана с интерквартильным размахом. При анализе непараметрических данных использовали U-критерий Манна-Уитни и тест Краскела-Уоллиса с пост-тестом множественных сравнений Данна. Качественные данные представлены как абсолютное значение (n) и %, для их сравнения использовали точный тест Фишера. Для выявления связи эхографических показателей с развитием осложнений беременности использовали ROC-анализ с определением чувствительности, специфичности и площади под кривой. Для построения кривых предполагаемой массы плода использован многоуровневый линейный регрессионный анализ для корректировки кластеризации при беременности двойней и для учета последовательности ультразвуковых измерений у каждого плода. Для определения числа операций, необходимых для достижения целевого показателя, производили аппроксимацию функции с помощью линии тренда. При этом наличие признака принимали за 1, отсутствие признака принимали за 0.

Величину уровня p принимали значимой при значении менее 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перинатальные исходы при нормальном течении монохориальной многоплодной беременности и её специфических осложнениях изучены на основании анализа течения 409 беременностей, из них 100 неосложненных монохориальных диамниотических двоен вошли в I (контрольную) группу, II - составили 153 беременных с ФФТС, III – 10 с САП, IV – 50 с СОАП и в V группу вошли 96 пациенток с ССЗРП. В группах проводилась оценка течения антенатального периода: частоты антенатальной гибели одного или обоих плодов, тип родоразрешения, показания к родам; и неонатального периода: гестационный возраст при рождении, масса тела новорождённых, шкала Апгар, частота госпитализации и продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН), неонатальная заболеваемость и смертность.

Анализ среднего возраста беременных показал, что пациентки из групп ФФТС (30,2) и САП (29,3) были моложе, чем в других группах, $p=0,03$.

Сравнение таких показателей в группах как ИМТ беременных, частота гестационного диабета и преэклампсии не выявило значимых различий.

В исследуемой когорте количество первородящих (200) было сопоставимо с числом повторнородящих (209). При этом частота первородящих в группах ФФТС (45,1%) и САП (40%) статистически отличалась от остальных групп, $p=0,02$.

У 24,9% (102) обследованных пациенток беременность наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При этом наибольшая частота применения ВРТ наблюдалась при СОАП (38%), ССЗРП (35,4%) и неосложненной беременности (30%), а наименьшая при ФФТС (11,1%) и САП (20%).

При сравнении антенатального течения неосложненной беременности и при специфических осложнениях выявлено увеличение частоты истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), частоты антенатальной гибели плода и преждевременного родоразрешения при осложнениях. Частота ИЦН была

наибольшей в группах САП (40%), СОАП (38%) и ФФТС (35,9%), по сравнению с неосложненной беременностью (17%) и ССЗРП (18,8%), $p=0,04$.

В исследуемой когорте частота антенатальной летальности составила 26,7% (109). Она была статистически выше при специфических осложнениях (34,9%), по сравнению с неосложненной беременностью (1%), $p<0,001$, отношение шансов 53,2 (95% ДИ 9,8 – 540). Данный показатель преобладал при ФФТС – 51,6% (79).

Большинство беременных 316 (77,3%) были родоразрешены до 36 недель - среди осложненных монохориальных двоен - 85,1%, не осложненной беременности – 49%, $p<0,001$.

Характеристика антенатального периода в группах представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Характеристики исследуемых групп. Антенатальный период.

	Неосложненная МХДД n=100	ФФТС n=153	ССЗРП n=96	СОАП n=50	САП n=10
Возраст беременной, лет	33,2 (5,1)	30,2 (5,3)	32,5 (5,1)	31,6 (5,2)	29,3 (4,7)
ИМТ, кг/м ²	24,6 (4,0)	25,9 (4,2)	24,9 (4,3)	24,2 (3,9)	23,8 (4,3)
Первородящие, n (%)	53 (53%)	69 (45,1%)	47 (48,9%)	27 (54%)	4 (40%)
Наступление беременности в результате ВРТ, n (%)	30 (30%)	17 (11,1%)	34 (35,4%)	19 (38%)	2 (20%)
Гестационный сахарный диабет, n (%)	7 (7%)	9 (5,9%)	8 (8,3%)	2 (4%)	0
Преэклампсия, n (%)	8 (8%)	6 (3,9%)	3 (3,1%)	3 (6%)	0
ИЦН, n (%)	17 (17%)	55 (35,9%)	18 (18,8%)	19 (38%)	4 (40%)
Антенатальная гибель плода, n (%)	1 (1%)	79 (51,6%)	12 (12,5%)	15 (30%)	2 (20%)
Оперативное родоразрешение, n (%)	76 (76%)	93 (60,8%)	88 (91,7%)	28 (56%)	10 (100%)
Родоразрешение до 36 недель, n (%)	49 (49%)	130 (84,9%)	88 (91,7%)	36 (72%)	9 (90%)

Жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели, $p<0,05$.

Оценка неонатального периода показала значительное ухудшение состояния новорожденных при специфических осложнениях монохориального многоплодия, особенно при ФФТС.

Средний гестационный возраст в исследуемой когорте составил $32,7 \pm 4,2$, медиана 33,7 (31; 35,8) недель. Его сравнение показало значительное различие в группах - медиана при неосложненной монохориальной двойне составила 36 нед., в то время как при осложнениях - $32,8$, $p < 0,001$.

Среднее значение массы тела новорожденных составило 1826 ± 699 , медиана массы – 1890 (1330; 2359) гр. При специфических осложнениях монохориального многоплодия масса тела новорожденных была значительно меньше, чем при неосложнённой беременности – 1600 (995; 2046) и 2359 (2021; 2578) соответственно, $p < 0,001$.

Оценка состояния новорожденных проводилась на основании шкалы Апгар. В группах осложненных монохориальных беременностей количество детей с низкими оценками по шкале Апгар было значительно больше, чем при неосложненной двойне – на первой минуте 18,6% (79) и 4% (8), на пятой – 11,8% (50) и 2% (4) соответственно, $p < 0,001$. Наибольшее количество новорожденных с низкими оценками было выявлено при ФФТС и САП.

Частота неблагоприятного течения раннего неонатального периода преобладала в группах осложнений монохориального многоплодия. Частота госпитализации в ОРИТН новорожденных из групп осложненных беременностей составила 80%, в то время как в группе неосложненной двойни – 48,2%, $p < 0,001$. Медиана длительности пребывания новорожденных в ОРИТН была больше в группах осложнений – 7 дней, по сравнению с неосложненными двойнями - 4, $p < 0,001$.

Общая частота неонатальной заболеваемости составила 29,6% (185). Она преобладала среди новорожденных из групп осложненной беременности – 40,7%, по сравнению с неосложненной – 6%, $p < 0,001$. Наибольшая частота неблагоприятных исходов у новорождённых наблюдалась при ФФТС

(54,9%). Неонатальная смертность встречалась только в группе осложнений – 8,7%, с наибольшей частотой при ФФТС - 10,8%. Характеристика неонатального периода в группах представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристики исследуемых групп. Неонатальный период.

	Неосложненная МХДД n=199	ФФТС n=195	ССЗРП n=177	СОАП n=35	САП n=18
Гестационный возраст, нед.	36 (34; 36,53)	31,8 (26,7; 34,4)	33,1 (31,3; 34,3)	33,4 (27,1; 35,2)	31 (29; 34,3)
Масса, гр.	2359 (2021; 2578)	1490 (950; 2042)	1625 (1184; 2056)	1528 (1101; 2177)	1387 (1002; 2037)
Апгар 1 мин. <6 баллов, n (%)	8 (4%)	41 (21%)	29 (16,4%)	5 (14,3%)	4 (22,2%)
Апгар 5 мин. <7 баллов, n (%)	4 (2%)	33 (16,9%)	14 (7,9%)	4 (11,4%)	3 (16,7%)
Госпитализация в ОРИТН, n (%)	96 (48,2%)	153 (78,5%)	155 (87,6%)	17 (48,6%)	15 (83,3%)
Длительность госпитализации в ОРИТН, сут.	4 (2; 7)	7 (3; 15)	8 (4; 21)	6 (3; 16)	8 (4; 19)
Неонатальная заболеваемость, n (%)	12 (6%)	107 (54,9%)	52 (29,4%)	6 (17,1%)	8 (44,4%)
Неонатальная смертность, n (%)	0	21 (10,8%)	14 (7,9%)	1 (2,9%)	1 (5,6%)

Жирным выделены значимые показатели, $p < 0,05$.

Прогнозирование специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности в первом триместре.

Для выявления ранних маркёров специфических осложнений монохориального многоплодия 143 пациенткам проведен анализ скринингового ультразвукового исследования I триместра. В зависимости от исхода беременности были сформированы четыре группы. В I группу вошла 81 (56%) пациентка с нормальным течением беременности; во II группу 35 (24%) беременных у которых развился ФФТС; в III – 12 (8%) беременных с ССЗРП и IV группу – 15 (11%) пациенток с неразвивающейся беременностью в сроке 11-20 недель.

В ходе исследования выявлено, что у пациенток с ФФТС и неразвивающейся беременностью отмечались увеличение ТВП более 95 перцентили и значимая дискордантность ТВП (рис.1).

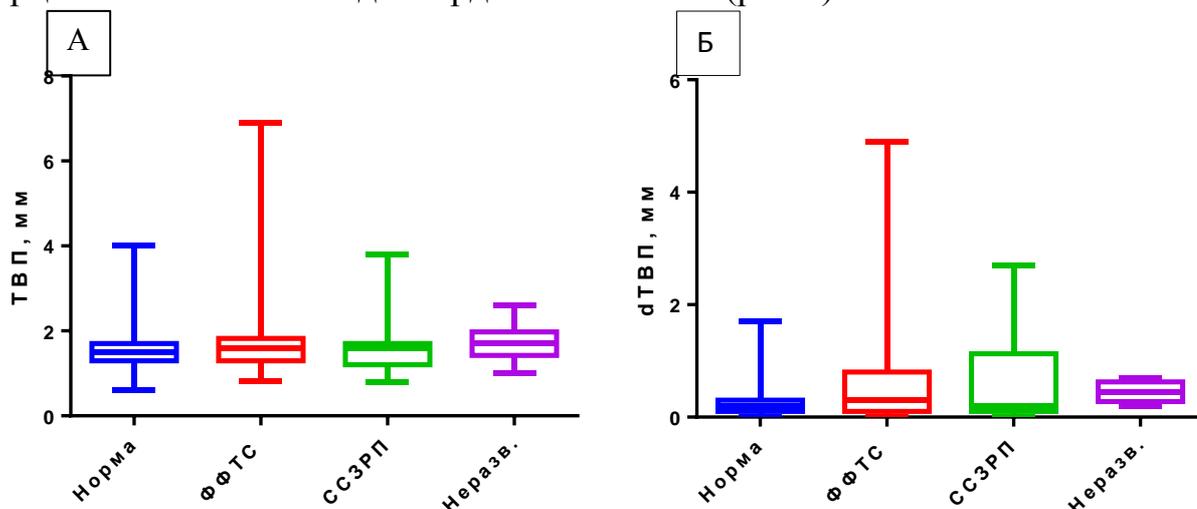


Рисунок 1 – А - Значения ТВП; Б - Дискордантность (dTVP) в норме, при ФФТС, ССЗРП и неразвивающейся беременности.

У пациенток с ССЗРП – дискордантность КТР плодов и окружностей животов (ОЖ) (рис.2).

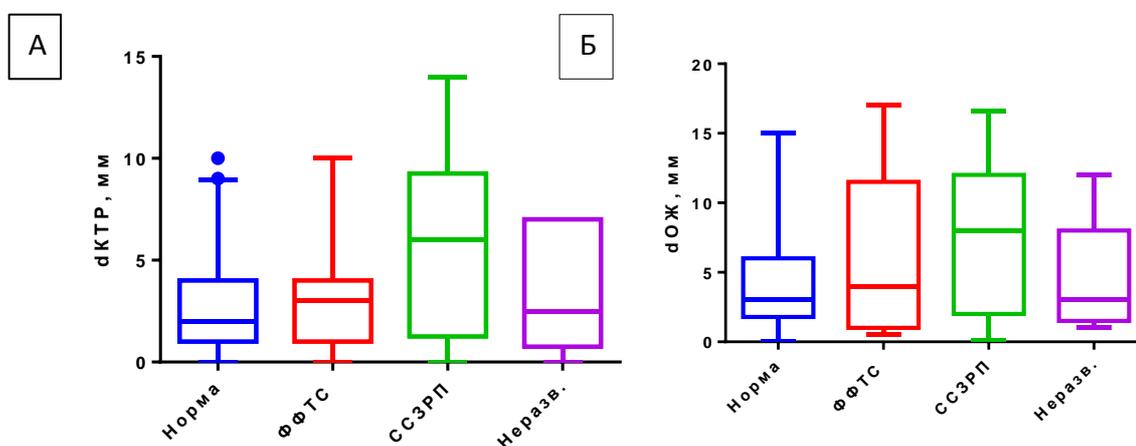


Рисунок 2 – А - Значения дискордантности КТР; Б - дискордантность ОЖ в норме, при ФФТС, ССЗРП и неразвивающейся беременности.

В исследуемых группах проведено сравнение эффективности прогнозирования специфических осложнений монохориальной беременности эхографическими маркерами первого триместра (табл. 3).

Таблица 3 – Эффективность применения эхографических маркёров первого триместра беременности для предикции специфических осложнений

Эхографический параметр	ФФТС (n = 35)	ССЗРП (n = 12)	Неразвивающаяся беременность (n = 15)
ТВП (мм)	0,58 (0,50 – 0,67) p = 0,047	0,50 (0,37 – 0,64) p = 0,976	0,68 (0,51 – 0,84) p = 0,040
Дискордантность ТВП (мм)	0,63 (0,51 – 0,75) p = 0,023	0,54 (0,34 – 0,74) p = 0,693	0,82 (0,68 – 0,96) p = 0,009
Дискордантность КТР (мм)	0,52 (0,41 – 0,64) p = 0,691	0,71 (0,51 – 0,90) p = 0,022	0,53 (0,23 – 0,82) p = 0,789
Дискордантность ОЖ (мм)	0,56 (0,37 – 0,74) p = 0,450	0,73 (0,52 – 0,94) p = 0,014	0,51 (0,25 – 0,76) p = 0,956

Площадь под кривой (95% доверительный интервал), p-value. ROC-анализ. Жирным выделены показатели, значимые для предикции указанных осложнений, $p < 0,05$.

Проведенный ROC-анализ с построением кривых и вычислением чувствительности и специфичности маркёров первого триместра в прогнозировании осложнений показал возможность предикции ФФТС и неразвивающейся беременности на основании увеличения ТВП более 95 перцентиля и дискордантности ТВП более 0,6мм, а ССЗРП на основании дискордантности КТР и ОЖ плодов.

Оценка роста плодов при многоплодной беременности в зависимости от типа плацентации.

Для разработки нормативных шкал предполагаемой массы плодов произведен анализ эхограмм 128 пациенток с монохориальной диамниотической двойней и 450 - с дихориальной. При монохориальной двойне проведено 1464 фетометрии, при дихориальной – 3822 (72,3%). Медиана количества исследований при монохориальной двойне составила 6, при дихориальной – 4. Нормативные шкалы предполагаемой массы плодов при моно- и дихориальной двойнях представлены на рисунках 3 и 4.

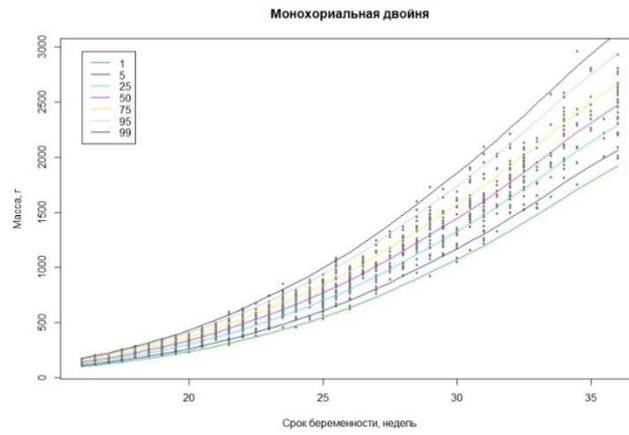


Рисунок 3 – Нормативная шкала (перцентильные кривые) предполагаемой массы плода при монохориальной диамниотической двойне

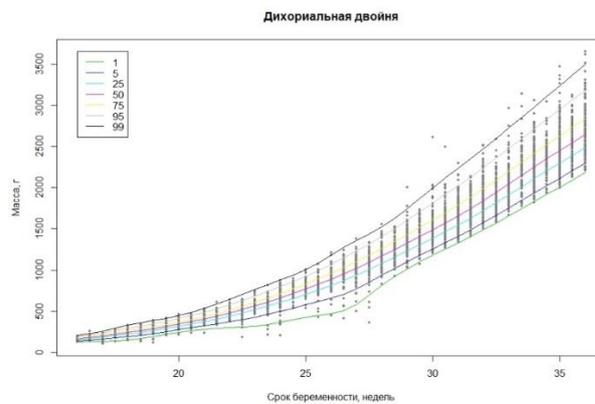


Рисунок 4 – Нормативная шкала (перцентильные кривые) предполагаемой массы плода при дихориальной диамниотической двойне

Из представленных графиков видно, что тренд роста плодов при двойне не линейный, имеет место ускорение набора массы, начиная со второго триместра, которое сохраняется до конца беременности.

Для оценки влияния типа плацентации на тренд роста плодов было проведено сравнение медиан предполагаемой массы при монохориальной и дихориальной двойнях (табл. 4).

Таблица 4 – Сравнение медиан предполагаемой массы плодов при разных типах плацентации

Срок беременности, недель	Монохориальная двойня, г	Дихориальная двойня, г	p-value
16	144 (132 – 152)	163 (150 – 175)	<0,0001
16,5	158 (150 – 171)	181 (169 – 192)	0,0001
17	178 (157 – 194)	197 (180 – 209)	0,0008
17,5	208 (174 – 242)	219 (201 – 236)	0,3877
18	228 (213 – 249)	242 (225 – 266)	0,0299
18,5	255 (232 – 289)	260 (246 – 280)	0,3421
19	282 (251 – 307)	286 (260 – 308)	0,5681
19,5	316 (278 – 342)	317 (288 – 341)	0,3731
20	325 (294 – 362)	340 (321 – 362)	0,1104
20,5	373 (337 – 415)	367 (342 – 398)	0,5906
21	428 (393 – 460)	396 (368 – 432)	0,0396
21,5	435 (397 – 511)	428 (393 – 455)	0,5451
22	461 (419 – 540)	470 (430 – 531)	0,7683
22,5	501 (439 – 565)	510 (465 – 551)	0,9188
23	578 (528 – 631)	582 (531 – 601)	0,8918
23,5	654 (573 – 715)	579 (543 – 647)	0,0032
24	675 (584 – 736)	667 (604 – 723)	0,9806
24,5	702 (675 – 791)	734 (679 – 791)	0,6802
25	746 (683 – 798)	778 (730 – 818)	0,0817
25,5	841 (769 – 927)	807 (760 – 872)	0,0781
26	878 (800 – 941)	876 (787 – 954)	0,7112
26,5	992 (949 – 1052)	953 (879 – 1036)	0,1150
27	995 (883 – 1035)	1018 (899 – 1096)	0,2863
27,5	1091 (1002 – 1199)	1084 (988 – 1162)	0,6104
28	1178 (1043 – 1260)	1172 (1105 – 1290)	0,4023
28,5	1237 (1159 – 1363)	1205 (1107 – 1335)	0,4638
29	1374 (1205 – 1445)	1360 (1241 – 1461)	0,7808
29,5	1319 (1226 – 1476)	1401 (1315 – 1520)	0,0677
30	1346 (1210 – 1569)	1494 (1389 – 1645)	0,0074
30,5	1449 (1445 – 1640)	1551 (1438 – 1704)	0,0089
31	1564 (1373 – 1656)	1667 (1550 – 1803)	0,0124
31,5	1611 (1556 – 1713)	1709 (1605 – 1853)	0,0064
32	1797 (1647 – 1908)	1909 (1786 – 2051)	0,0278
32,5	1806 (1702 – 1886)	1988 (1859 – 2063)	0,0092
33	1895 (1632 – 2136)	2045 (1899 – 2172)	0,0109
33,5	1951 (1886 – 2099)	2168 (2026 – 2295)	0,0174
34	2144 (1901 – 2232)	2296 (2192 – 2430)	0,0489
34,5	2190 (1947 – 2396)	2369 (2242 – 2508)	0,0406
35	2206 (2257 – 2605)	2454 (2256 – 2691)	0,0126
35,5	2193 (2046 – 2312)	2525 (2367 – 2740)	0,0015
36	2496 (2240 – 2645)	2643 (2462 – 2834)	0,0009

Данные представлены как медиана и интерквартильный размах. Тест Краскела-Уоллиса с пост-тестом множественных сравнений Данна. Жирным выделены значения, значимо отличающиеся от группы монохориальных двоен. *U-критерий Манна-Уитни.

При сравнении медианы предполагаемой массы плодов при различном типе плацентации было установлено статистически значимое различие

значений, начиная с 30 недель беременности – средняя масса плодов при дихориальной двойне была больше, чем при монохориальной.

Оценка перинатальных исходов при ССЗРП.

96 беременных с ССЗРП были разделены на три группы в зависимости от типа кровотока в артериях пуповины. I тип ССЗРП был выявлен у 69,8% (67) беременных, II у 20,8% (20) и III у 9,4% (9). Наибольшая дискордантность массы плодов встречалась при II типе – 51%, наименьшая при III – 26,3%, $p < 0,001$. Анализ показал, что наиболее неблагоприятное течение антенатального периода наблюдалось при III типе синдрома - антенатальная гибель одного плода составляла 44%, обоих плодов 22%, что сопровождалось увеличением показаний к экстренному родоразрешению (77,8%) и снижением гестационного возраста при рождении (30,7 нед). II тип характеризовался наименьшей массой тела новорождённого (765 гр), низкой оценкой по шкале Апгар (у 40% детей на 1-й минуте и у 28,6% на 5-й), и самыми высокими показателями неонатальной заболеваемости (62,9%) и смертности (28,6%).

Таблица 5 – Характеристики течения антенатального и неонатального периодов при разных типах ССЗРП

	ССЗРП I типа n = 67 / 130	ССЗРП II типа n = 20 / 35	ССЗРП III типа n = 9 / 12	p
Характеристика кровотока в артерии пуповины плода с задержкой роста	Положительный диастолический кровоток	Нулевой или реверсный кровоток	Интемитентный кровоток	
Процент дискордантности предполагаемого веса плодов	34% (26,6; 41)	51% (41,3; 54,8)	26,3% (17,1; 30,4)	<0,001
Антенатальная гибель плода с задержкой роста	4 (5,9%)	4 (20%)	4 (44,4%)	0,02
Антенатальная гибель обоих плодов	0	1 (5%)	2 (22,2%)	<0,001
Показания к родоразрешению со стороны плодов, n (%)	26 (38,8%)	15 (75%)	7 (77,8%)	0,004

Гестационный возраст, нед.	33,9 (32,6; 34,8)	31 (29; 31,6)	30,7 (29,2; 32,3)	<0,001
Масса тела большего новорожденного, гр.	2190 (1830; 2390)	1348 (1180; 1760)	1625 (1231; 2179)	<0,001
Масса тела меньшего новорожденного, гр.	1487 (1168; 1680)	765 (482; 890)	1489 (1056; 1750)	<0,001
Процент дискордантности массы новорожденных	34,2% (9,7)	48% (9,9)	24,1% (7,7)	<0,001
Оценка по Апгар 1 мин. <6 баллов, n (%)	11 (8,5%)	14 (40%)	4 (33,3%)	<0,001
Оценка по Апгар 5 мин. <7 баллов, n (%)	2 (1,5%)	10 (28,6%)	2 (16,7%)	<0,001
Длительность госпитализации в ОРИТН, сут.	7 (4; 12)	17 (6; 30)	21 (4; 35)	0,008
Неонатальная заболеваемость, n (%)	20 (15,4%)	22 (62,9%)	7 (58,3%)	0,01
Неонатальная смертность, n (%)	3 (2,3%)	10 (28,6%)	1 (8,3%)	<0,001

Состояние сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного при ФФТС.

На основании эхокардиографического исследования в 54,2% (83) случаях при ФФТС у плода-реципиента была диагностирована кардиомиопатия. В группе ФЛКА – 54,8% (69), АР – 54,5% (6), естественного течения – 50% (8). Чаще кардиомиопатия реципиента выявлялась при III и IV стадиях ФФТС, 87,9% и 100%, чем при I и II – 36% и 44%, соответственно, $p < 0,001$. Гипертрофия миокарда встречалась чаще при III и IV стадиях ФФТС (100%), по сравнению с I и II (73,8%), $p = 0,001$. Также для III - IV стадий ФФТС была характерна более выраженная кардиомегалия – КТИ – 0,61, по сравнению с I – II стадией – КТИ – 0,51, $p = 0,04$. Это подтверждалось биохимическим анализом околоплодных вод плода-реципиента - концентрация NTproBNP при III-IV стадиях ФФТС (6178пг/мл) была выше, чем при I-II (4317пг/мл), $p = 0,02$.

Под действием измененной гемодинамики, возникающей при ФФТС, возможно формирование таких анатомических нарушений как стеноз легочной артерии и дисфункция атриовентрикулярных клапанов. Данные патологические состояния встречались чаще при III - IV стадиях ФФТС – 46,3% и 68,3%, по сравнению с I - II – 11,9% и 28,6%, $p=0,007$ и $0,004$.

Для III и IV стадий ФФТС было характерно появление патологического кровотока в венозном протоке и пульсация вены пуповины, что не встречалось при I и II стадиях.

Частота встречаемости гидроперикарда превалировала при III - IV стадиях ФФТС, по сравнению с I – II, $p=0,03$.

Таблица 6 – Эхографические маркеры кардиомиопатии плода-реципиента

	I и II стадия ФФТС n = 42	III и IV стадия ФФТС n = 41	p
Гипертрофия миокарда	73,8% (31)	100% (41)	0,001
Кардио-торакальный индекс	0,51 (0,47-0,58)	0,61 (0,54-0,67)	0,04
Тэй-индекс	0,52 (0,42-0,57)	0,56 (0,52-0,59)	0,11
Стеноз легочной артерии, n	11,9% (5)	46,3% (19)	0,007
Дисфункция АВ-клапанов, n (%)	28,6% (12)	68,3% (28)	0,004
Нарушение кровотока в венозном протоке, n (%)	0%	87,8% (36)	<0,001
Пульсация вены пуповины, n (%)	0%	29,3% (12)	<0,001
Гидроперикард, n (%)	4,8% (2)	21,9% (9)	0,03

Кардиомиопатия плода-реципиента увеличивала риск антенатальной летальности в послеоперационном периоде (после ФЛКА) в 4 раза, с 4,8% до 19,3% $p=0,01$ (ОШ 4,7 95% ДИ 1,3-15,7).

У 25,4% (17 из 67) новорожденных, перенесших ФФТС, сохранялись признаки кардиомиопатии. Общая частота постнатальной кардиомиопатии не зависела от стадий ФФТС. При этом стадия влияла на степень тяжести

кардиомиопатии - при III-IV стадиях ФФТС статистически чаще диагностировались стеноз ЛА, дисфункция АВ-клапанов и гидроперикард.

С целью оценки перинатальных исходов при различных методах антенатального лечения ФФТС проанализировано течение 153 осложненных монохориальных диамниотических двоен. В зависимости от тактики ведения беременности пациенты разделены на группы: в I вошли 126 пациенток, которым проводилась ФЛКА, во II – 11 пациенток, которым выполнялась АР, и III группу составили 16 беременных, которым внутриутробное лечение не проводилось.

В исследуемой когорте наиболее часто диагностировались II (49,1%) и III (21,6%) стадии ФФТС, I стадия была выявлена у 16,3%, IV и V стадии в 7,8% и 5,2%, соответственно. Среди исследуемых групп различались стадии ФФТС: в группе ФЛКА наиболее часто встречалась II стадия, при АР – I, а в группе естественного течения - IV и V стадии, $p < 0,01$.

Также различался срок диагностики ФФТС: он был наибольшим при АР – 24 недели, в то время как при ФЛКА и естественном течении срок составил 21 и 20,3 нед. соответственно, $p = 0,01$.

Частота антенатальной летальности при ФФТС составила 51,6% (79). Подсчёт всех случаев антенатальной летальности, т.е. количества погибших плодов к общему числу плодов в каждой подгруппе, показал преобладание данного показателя при естественном течении ФФТС – 53,1% (погибли 17 из 32 плодов), при ФЛКА и АР он составил 36,5% (92 из 252) и 22,7% (5 из 22) соответственно, $p = 0,047$. Антенатальная гибель одного плода из двойни произошла у 36 беременных при ФЛКА, у 1 при АР второй и у 5 при естественном течении; обоих близнецов - у 29 при ФЛКА, у 2-х пациенток при АР и в 6 случаях при естественном течении ФФТС.

Исход беременности осложнённой ФФТС в подгруппах оценивался на основании расчета общей (одного или обоих плодов) выживаемости. При ФЛКА данный показатель составил 77,8%, при АР - 81,8% и при естественном течении ФФТС - 62,5%.

Проведено сравнение гестационного возраста новорожденных в группах. При ФЛКА он составил 32 нед., при АР - 29,6, а при естественном течении ФФТС - 27,1, при этом статистически значимой разницы выявлено не было, $p=0,17$.

Анализ массы тела новорожденных показал значительно меньшие медианные значения при естественном течении ФФТС (963г), по сравнению с группой ФЛКА (1640г) и АР (1545г), $p<0,001$.

Оценка состояния новорожденных проводилась на основании шкалы Апгар. Наибольшее количество новорожденных с низкими оценками по шкале Апгар было выявлено при естественном течении ФФТС, по сравнению с группами ФЛКА и АР, $p=0,03$.

Частота госпитализации новорожденных в ОРИТН из групп АР (94,1%) и естественного течения ФФТС (86,7%) была выше, чем из группы ФЛКА (76,1%). Наибольшая длительность пребывания новорожденных в ОРИТН наблюдалась при амниоредукции (14,5) и естественном течении ФФТС (10), наименьшая при ФЛКА (6), $p=0,005$.

Неонатальная заболеваемость была выше у новорожденных из групп АР и естественного течения ФФТС, по сравнению с группой ФЛКА.

Частота ранней неонатальной смертности при ФФТС составила 10,8% (21). Она была значительно выше при естественном течении ФФТС – 40%, чем при ФЛКА и АР 8,6% и 5,9%, соответственно, $p=0,03$.

Таблица 7 – Характеристики антенатального и неонатального периодов.

	Лазерная коагуляция я n = 126 /	Амниоредукц ия n = 11 /	Естественное течение ФФТС n = 16 /	
Срок диагностики ФФТС	21 (18,6; 22,3)	24 (22; 25,5)	20,3	
Стадия ФФТС	II	I	IV-V	
Срок операции			-	
Общая выживаемость	77,8%	81,8%	62,5%.	

Аntenатальная гибель обоих плодов	23% (29)	18,2% (2)	37,4% (6)	
Аntenатальная гибель одного плода	28,6% (36)	9,1% (1)	31,3% (5)	
Гестационный возраст, нед.	32 (27,4; 34,5)	29,6 (29; 33,6)	27,1 (20,7; 36,0)	p=0,17
Масса тела новорожденного, гр.	1640 (967; 2047)	1545 (995; 2040)	963 (740; 2980)	
Оценка по Апгар 1 мин. <6 баллов, n (%)	29 (17,8%)	5 (29,4%)	7 (46,7%)	0,02
Оценка по Апгар 5 мин. <7 баллов, n (%)	23 (14,1%)	4 (23,5%)	6 (37,5%)	0,03
Госпитализация в ОРИТН, n (%)	124 (76,1%)	16 (94,1%)	13 (86,7%)	
Длительность госпитализации в ОРИТН, сут.	6 (3; 12,8)	14,5 (7,8; 31,8)	10 (2; 29,5)	0,005
Неонатальная смертность, n (%)	14 (8,6%)	1 (5,9%)	6 (40%)	0,03
Неонатальная заболеваемость, n (%)	36 (22,1%)	8 (47,1%)	7 (46,7%)	0,05
неврологическая				
Респираторная	34 (20,9%)	7 (41,2%)	9 (60%)	0,001
НЭК	9 (5,5%)	5 (29,4%)	4 (26,7%)	0,005
Ретинопатия	7 (4,3%)	5 (29,4%)	1 (6,7%)	0,005

С целью оценки эффективности и безопасности оперативного лечения ФФТС все случаи ФЛКА (126) были разделены на три равные по количеству группы. В I группу вошли беременные, которым ФЛКА проводилась с 2014 по 2016 годы, во II – 2017-2018 гг. и III пациентки, пролеченные в 2018-2019 годах. В группах проанализировано течение антенатального и неонатального периодов. Оценку кривой обучения проводили по трём критериям: общей выживаемости и выживаемости двоих плодов, а также по частоте послеоперационных осложнений.

В зависимости от количества проведенных операций выявлено увеличение частоты, как общей выживаемости, так и выживаемости двоих плодов, p=0,01 (рис. 5).

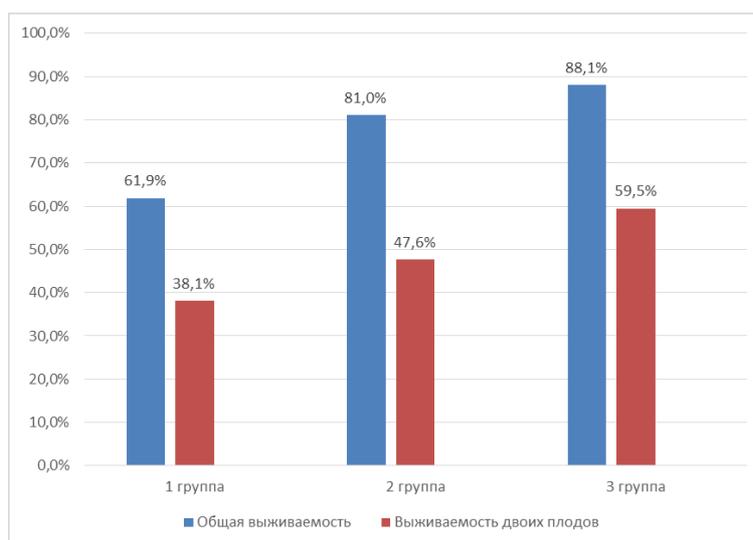


Рисунок 5 – Общая выживаемость и выживаемость двоих плодов в группах

Исследование общей частоты послеоперационных осложнений в группах показало её сокращение, но различия не были статистически значимыми, $p=0,11$. Отмечено значимое снижение частоты рецидивирования ФФТС – с 11,9% в I и II группах до 2,4% в III, $p=0,03$. Частота прерывания беременности в послеоперационном периоде также превалировала в I группе – 26,2%, и была наименьшей в III – 4,8%, $p=0,03$.

Сравнение срока родоразрешения в группах не выявило статистически значимого различия. При этом масса тела новорожденных различалась: наименьшее значение отмечалось в I группе – 1183г, наибольшее в III – 1825г, $p=0,01$.

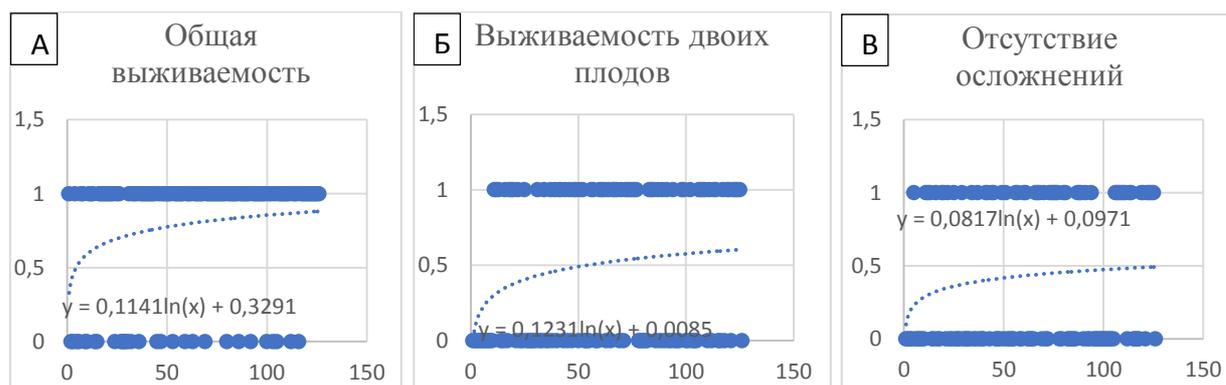
Отмечено прогрессивное снижение частоты неонатальной летальности и заболеваемости от I к III группе, табл. 8.

Таблица 8 – Осложнения послеоперационного периода и течение неонатального периода в группах

	I группа	II группа	III группа	p
Два выживших плода	38,1% (16)	47,6% (20)	59,5% (25)	0,01
Один выживший плод	23,8% (10)	33,4% (14)	28,6% (12)	0,63
Частота осложнений	64,3% (27)	59,5% (25)	52,4% (22)	0,11
Рецидив ФФТС	11,9% (5)	11,9% (5)	2,4% (1)	0,03
Прерывание беременности	26,2% (11)	19% (8)	4,8% (2)	0,03
Срок родов	29,7 (23,5; 34)	32 (28,1; 35)	32,2 (29,8; 34,5)	0,06

Масса тела новорожденного	1183 (437; 1828)	1800 (920; 2180)	1825 (1359; 2025)	0,01
Неонатальная летальность	16,7% (7 из 42)	6,9% (4 из 58)	4,8% (3 из 63)	0,02
Неврологическая заболеваемость	33,3% (14)	20,7% (12)	15,9% (10)	0,01
Респираторная заболеваемость	35,7% (15)	17,2% (10)	14,3% (9)	0,001

Выполнено построение графиков обучения ФЛКА, основанных на определении общей выживаемости и выживаемости двоих плодов, и частоте послеоперационных осложнений. Выявлена зависимость характера кривых от увеличивающегося количества операций - первоначально параболическая форма, со временем, соответствующим накоплению навыков, трансформировалась в практически горизонтальную линию (рис. 6).



По оси абсцисс – число операций; по оси ординат – 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака.

Рисунок 6 – Кривая обучения ФЛКА. Оценка общей выживаемости (А), выживаемости двоих плодов (Б) и частоты послеоперационных осложнений (В).

В ходе исследования установлено, что в результате накопления опыта произошло увеличение общей выживаемости и выживаемости двоих плодов, а также уменьшение количества послеоперационных осложнений.

Анализ послеоперационных осложнений ФЛКА включал изучение частоты и структуры ранних осложнений, возникающих в первые 7 суток после операции, и поздних. Среди ранних осложнений преобладали такие как прерывание беременности, гибель плодов и расслоение плодных оболочек. Среди поздних осложнений наиболее часто встречались

рецидивирование ФФТС, прерывание беременности, синдром анемии-полицитемии и гибель плодов.

Таблица 9 – Частота ранних и поздних послеоперационных осложнений

Вид осложнения	Все ФФТС n = 126	Ранние n = 54	Поздние n = 20
Частота осложнений	58,7% (74)	72,9% (54 из 74)	27,1% (20 из 74)
Расслоение плодных оболочек	6,3% (8)	11,1% (6)	10% (2)
Излитие околоплодных вод	4,8% (6)	7,8% (4)	10% (2)
Отслойка плаценты	1,6% (2)	3,7% (2)	0
Рецидив ФФТС	8,7% (11)	7,8% (4)	35% (7)
Прерывание беременности	17,5% (22)	25,9% (14)	40% (8)
Аntenатальная гибель донора	19% (24)	37% (20)	20% (4)
Аntenатальная гибель реципиента	14,3% (18)	27,8% (15)	15% (3)
Аntenатальная гибель обоих плодов	4% (5)	7,8% (4)	5% (1)
Кровотечение	3,2% (4)	7,8% (4)	0
САП	4% (5)	1,9% (1)	25% (5)
Септостомия	4% (5)	7,8% (4)	5% (1)
Зеркальный синдром	0,8% (1)	1,9% (1)	0
Синдром амниотических тяжей	1 (0,8%)	0	5% (1)

Известно, что исходы оперативного лечения ФФТС и частота осложнений могут варьировать в широком диапазоне. Причиной этого могут быть факторы риска неблагоприятных исходов, которые можно разделить на две группы: первая – отягчающая (ухудшающая) состояние плодов и течение беременности, вторая – затрудняющая выполнение операции. К первой группе можно отнести такие факторы риска как стадия ФФТС, наличие синдрома селективной задержки роста одного из плодов, аномальное отхождение пуповин от плаценты, кардиомиопатия плода-реципиента, анемия у одного из плодов, укорочение шейки матки и выраженное многоводие. К факторам, затрудняющим выполнение ФЛКА, можно отнести

расположение плаценты на передней стенке матки, увеличенный индекс массы тела беременной, затрудненная визуализация из-за окрашивания амниотической жидкости кровью, отсутствие сосудистого экватора вследствие очень близкого отхождения пуповин от плаценты. В связи с вышесказанным было проанализировано влияние данных факторов на исход оперативного лечения ФФТС, которое включало срок родоразрешения, оценку общей выживаемости, частоту осложнений. Влияние различных факторов риска на исход ФЛКА представлено в таблице 10.

Таблица 10 – Влияние факторов риска на исход ФЛКА

Параметры оценки исхода операции	Частота осложнений	Срок родов	Общая выживаемость	Выживаемость двух плодов
Все ФФТС	58,7% (74)	32 (27,4; 34,5)	77,8%	49,2%
Факторы риска				
Стадия ФФТС				
I	42,9% (6)	32,2 (29,5; 35,1)	85,7%	64,3%
II	56,8% (42)	32,1 (27,5; 34,4)	81,1%	55,4%
III	65,5% (19)	32 (27,9; 34,5)	75,9%	34,5%
IV	77,8% (7)	24,5 (22,4; 33,2)	44,4%	22,2%
ССЗРП	66,2% (47 из 71)	32 (28,9; 34,4)	78,9%	40,9%
Аномальное отхождение пуповины	60,6% (57 из 94)	32,1 (28,1; 34,8)	78,7%	44,7%
Кардиомиопатия	62,3% (43 из 69)	32 (28,4; 34,5)	79,7%	43,5%
ИЦН	52,3% (23 из 44)	31,8 (28,3; 34,3)	86,4%	56,8%
Многоводие	52,2% (24 из 46)	32,1 (29; 34,6)	86,9%	60,9%
Локализация плаценты на передней стенке	71,4% (45 из 63)	30,3 (25,5; 33,4)	71,4%	36,5%
ИМТ более 25	61,4% (35 из 57)	31,3 (24,5; 34,2)	66,7%	42,1%

Жирным шрифтом выделены статистически значимые факторы, при $p < 0,05$.

В ходе исследования выявлено влияние стадии ФФТС на частоту общей выживаемости - максимальная при I – 85,7% и минимальная при IV – 44,4%, $p < 0,001$; выживаемости обоих плодов при I стадии (64,3%), при IV (22,2%), $p < 0,001$. Также стадии ФФТС оказывали влияние на частоту осложнений: их наименьшая частота отмечалась при I стадии – 42,9%,

наибольшая при IV – 77,8%, $p < 0,001$; и срок родоразрешения: при I стадии – 32,2 нед, при IV – 24,5, $p < 0,001$.

В исследуемой когорте сочетание ФФТС с ССЗРП было выявлено в 56,3% случаев (71 из 126). В ходе исследования было выявлено влияние задержки роста на частоту выживания двоих плодов, она была значительно ниже у беременных в сочетании с ССЗРП – 40,9%, в то время как при его отсутствии данный показатель составлял 60%, $p=0,04$. Частота антенатальной летальности донора при наличии ССЗРП составляла 30,9% (22), в то время как при отсутствии задержки – 5,5% (3), отношение шансов 7,8 (95% ДИ 2,3 – 25,6), $p=0,003$.

Аномальное отхождение пуповины – краевое или оболочечное, было выявлено в 57,9% случаев у доноров и в 28,6% у реципиентов, $p < 0,001$. Частота послеоперационной летальности у плодов с аномальным отхождением пуповины была выше, чем при нормальном отхождении: 27,4% против 9,4% среди плодов-доноров, $p=0,01$ и 36,1% против 5,6% среди реципиентов, $p < 0,001$.

Кардиомиопатия плода-реципиента в исследуемой когорте диагностирована в 54,8% случаев. Антенатальная летальность при кардиомиопатии была выше, чем среди плодов без данного осложнения – 19,3% и 4,8%, соответственно, $p=0,01$, отношение шансов 4,7 (95% ДИ 1,3–15,7).

Из 126 прооперированных внутриутробно пациенток в половине случаев (63) плацента располагалась по передней стенке матки. При расположении плаценты на передней стенке матки роды происходили раньше, чем при локализации по задней, медиана 30,3 и 33 недели, соответственно, $p=0,03$. Частота общей выживаемости при передней плаценте составила 71,4%, что было статистически меньше по сравнению с локализацией плаценты по задней стенке – 84,1%, $p=0,007$. Также значительно различалась частота рождения двоих детей, она была значительно ниже при передней плаценте – 36,5%, в то время как при задней

данный показатель составлял 61,9%, $p < 0,001$. Анализ частоты осложнений оперативного лечения ФФТС показал преобладание данного показателя при локализации плаценты по передней стенке - 71,4%, в то время как при локализации плаценты по задней стенке он составлял лишь 46%, $p = 0,006$, отношение шансов 2,9 (95% доверительный интервал 1,4 – 6,2).

В ходе анализа влияния индекса массы тела беременной на исход ФЛКА было установлено, что частота общей выживаемости у пациенток с ИМТ менее 25 была больше (85,5%), чем в группе с ИМТ более 25 (66,7%), $p = 0,02$.

Изучение эффективности и безопасности фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты позволило установить прямую зависимость таких показателей как общая выживаемость и выживаемость двоих плодов от количества выполненных вмешательств. Накопление опыта выполнения фетоскопий и лазерной коагуляции позволило снизить частоту осложнений в первую очередь рецидивирования ФФТС и прерывания беременности. Также на исход оперативного лечения ФФТС и частоту послеоперационных осложнений влияние оказывают такие факторы как III и IV стадии синдрома, его сочетание с синдромом селективной задержки роста плода, расположение плаценты по передней стенке матки и индекс массы тела беременной более 25.

Сравнение эффективности консервативной и оперативной тактик ведения беременности осложненной синдромом обратной артериальной перфузии. В исследование вошли 50 пациенток, которые были разделены на две группы в зависимости от выбранной тактики. I группу составили 17 пациенток, у которых тактика ведения беременности была консервативной. Во II группу вошли 33 пациентки, 27 из них проводилась интерстициальная лазерная коагуляция сосудов плода с акардией и 6-ти пациенткам с моноамниотической двойней выполнялась фетоскопия лазерная коагуляция и отсечение пуповины плода с акардией.

Частота неблагоприятных перинатальных исходов в изучаемой когорте составила 30% (15). При чём наибольшее количество осложнений наблюдалось при консервативном ведении беременности - 52,9%, в группе антенатального лечения - 18,2%, ОШ 5,1 (95% ДИ 1,4 – 16,4), $p=0,02$.

Неблагоприятные перинатальные исходы, включающие антенатальную гибель плода-помпы и прерывание беременности, в I группе имели место в 9 наблюдениях (52,9%), в 6-ти - из-за выраженного кровоснабжения плода с акардией, у плода-помпы развивалась кардиомиопатия и многоводие, что и явилось причиной перинатальных потерь; в трех - наблюдалась антенатальная гибель плода-помпы до 16 недель беременности без каких-либо признаков декомпенсации его состояния.

Во II группе неблагоприятные исходы интерстициальной лазерной коагуляции сосудов акардиального плода наблюдались в 5 случаях (15,2%) – 4 случая антенатальной гибели плода-помпы в течение 7 суток после оперативного вмешательства и 1 случай самопроизвольного прерывания беременности. У одной пациентки при выполнении фетоскопической коагуляции и пересечении пуповины в раннем послеоперационном периоде произошло преждевременное излитие околоплодных вод и прерывание беременности.

Сравнение гестационного возраста новорожденных показало значительное различие в исследуемых группах. Медиана гестационного возраста в группе консервативного ведения составила 34,2 недель, в то время как при оперативном лечении – 32,7, $p=0,03$.

Сравнение массы тела новорожденных группы консервативного ведения беременности с группой оперативного лечения показало несколько меньшие медианные значения у последних – 1575 и 1348 гр. соответственно, $p = 0,04$.

В ходе анализа частоты неонатальной заболеваемости установлено её повышение в группе консервативного ведения беременности – 37,5%, против 11,1% при оперативном лечении СОАП, $p=0,12$.

Случаи ранней неонатальной смертности отмечались только в группе консервативного ведения беременности. Частота данного показателя составила 12,5% (1 из 8).

Таблица 11 – Сравнение антенатального и неонатального периодов при разных тактиках ведения беременности осложненной СОАП

	Оперативное лечение n=33	Выжидательная тактика n=17	p
Антенатальная гибель плода-помпы	12,1% (4)	17,6% (3)	0,05
Прерывание беременности	3% (1)	35,3% (6)	<0,001
Срок родов	32,7	34,2	0,03
Масса тела новорожденного, гр	1348	1575	0,04
Апгар <6 на 1 мин.	12,5%	14,8%	0,44
Апгар <7 на 5 мин.	12,5%	11,1%	0,38
Неонатальная летальность, %	0	12,5% (1 из 8)	0,02
Неонатальная заболеваемость, %	11,1%	37,5%	<0,001

Сравнение двух тактик показало, что наибольшая частота антенатальной гибели плода-помпы и прерывания беременности наблюдались при выжидательной тактике. Кроме того состояние новорожденных при выжидательной тактике также было значительно хуже – заболеваемость выше в 3,5 раза, а случаи летальности встречались только при данной тактике ведения. Таким образом, частота благоприятного исхода беременности, осложнённой синдромом обратной артериальной перфузии, при выполнении внутриутробного лечения составила 81,8%, в то время как при выжидательной тактике только 47,1%.

Влияние строения монохориальной плаценты на развитие специфических осложнений беременности.

Исследовано 150 монохориальных плацент. В зависимости от течения беременности все плаценты были разделены на три группы: I группа - 73

плаценты при нормальном течении беременности, II группа - 44 при ФФТС и III - 33 при ССЗРП.

Анализ отношения плацентарных территорий плодов в группах показал наибольшее значение при ССЗРП - 1,6 (1,2; 2,2) и ФФТС - 1,5 (1,2; 2,1), в то время как в группе нормального течения беременности - 1,2 (1,1; 1,4), $p=0,005$. В каждой из групп была оценена частота выраженного, более 1,5, несоответствия плацентарных территорий плодов: в группе нормы она составила 17,8%, при ФФТС и ССЗРП - 56,8% и 57,6% соответственно, $p<0,001$.

Частота аномального (оболочечного и краевого) отхождения пуповин от плаценты в группах статистически не различалась: норма – 54,1%, ФФТС – 57,9% и ССЗРП – 54,4%, $p=0,84$. При этом площадь плацентарной территории плода с аномальным отхождением пуповины при ССЗРП была статистически меньше, чем в норме и при ФФТС, $p=0,04$.

Анализ расстояния между пуповинами в группах не выявил статистически значимого различия: норма – 13,7 см (10; 18,2), ФФТС – 13,3 см (10; 17,8), ССЗРП – 13,3 см (8,4; 17,4), $p=0,93$.

В ходе исследования изучена частота встречаемости анастомозов монохориальной плаценты разных типов как при нормальном течении беременности, так и при ФФТС и ССЗРП. Анастомозы разных типов были выявлены в 97,3% плацент (146 из 150), в 4 случаях в группе неосложнённого течения беременности анастомозы обнаружены не были.

Изучение частоты встречаемости артерио-артериальных анастомозов показало их преобладание в плацентах при нормальном течении беременности – 75,4%. Наименьшая частота АА-анастомозов была характерна для ФФТС – 22,7%. На плацентах при ССЗРП АА-анастомозы были выявлены в 54,5% случаев. Таким образом выявлено статистически значимое различие встречаемости АА-анастомозов при различном течении беременности, $p<0,001$.

Оценка частоты встречаемости вено-венозных анастомозов показала отсутствие статистической разницы в исследуемых группах: норма – 23,2%, ФФТС – 20,5% и ССЗРП – 18,2%, $p=0,82$.

Артерио-венозные анастомозы были обнаружены в 85,5% плацент при нормальном течении беременности, в 100% при ФФТС и в 75,8% при ССЗРП, $p=0,005$.

Объединенные данные особенностей строения монохориальной плаценты при неосложненном течении беременности и при ФФТС и ССЗРП представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Характеристика плацент при нормальном течении монохориальной двойни, ФФТС и ССЗРП.

	Норма n = 73	ФФТС n = 44	ССЗРП n = 33	p
Отношение плацентарной территории плодов	1,2 (1,1; 1,4)	1,5 (1,2; 2,1)	1,6 (1,2; 2,2)	0,005
Выраженное несоответствие плацентарных территорий плодов, % (n)	17,8% (13)	56,8% (25)	57,6% (19)	<0,001
Аномальное отхождение пуповин, % (n*)	54,1% (79)	57,9% (51)	54,4% (37)	0,84
Процент плацентарной территории при аномальном отхождении пуповины	48% (43,9; 51,9)	44,2% (33,8; 55,3)	41,9% (35,1; 53,4)	0,04
Расстояние между пуповинами, см	13,7 (10; 18,2)	13,3 (10; 17,8)	13,3 (8,4; 17,4)	0,93
Анастомозы, % (n)				
Артерио-артериальные	75,4% (52)	22,7% (10)	54,5% (18)	<0,001
Вено-венозные	23,2% (16)	20,5% (9)	18,2% (6)	0,82
Артерио-венозные	85,5% (59)	100% (44)	75,8% (25)	0,005

* - количество пуповин в два раза больше количества плацент, т.к. беременность двойней.

ВЫВОДЫ

1. Течение монохориальной двойни, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом, синдромом анемии-полицитемии, синдромом обратной артериальной перфузии и синдромом селективной задержки роста плода увеличивает риск развития перинатальных осложнений в 35 раз, заболеваемости новорожденных в 10 и смертности более чем в 20, по сравнению с нормально протекающей монохориальной многоплодной беременностью.
2. Эхографические маркёры скрининга первого триместра у пациентов с монохориальной многоплодной беременностью эффективны в прогнозировании развития специфических осложнений – увеличение толщины воротникового пространства более 95 перцентиля у одного из плодов и дискордантности ТВП плодов более 0,6 мм являются предикторами фето-фетального трансфузионного синдрома и/или неразвивающейся беременности; а наличие дискордантности копчико-теменного размера и окружности живота плодов – предикторы синдрома селективной задержки роста.
3. Разработанные в диссертации нормативные шкалы и процентильные таблицы предполагаемой массы тела плодов при различных типах плацентации демонстрируют различие роста при неосложненной моно- и дихориальной двойне.
4. Фето-фетальный трансфузионный синдром в 54,8% вызывает патологические изменения сердечно-сосудистой системы - кардиомиопатию плода-реципиента. Её частота увеличивается по мере прогрессирования ФФТС (при I стадии – 36%, при IV - 100%). Кардиомиопатия повышает риск антенатальной гибели плода-реципиента в 4,7 раза, после внутриутробной коррекции ФФТС сохраняется у 25,4% новорожденных и приводит к стенозу легочной артерии в 11,9% случаев.
5. Морфологическим субстратом развития специфических осложнений монохориального многоплодия являются особенности строения плаценты:

несоответствие плацентарных территорий близнецов является причиной ССЗРП, несбалансированные артерио-артериальные и артерио-венозные анастомозы плаценты лежат в основе формирования ФФТС. Аномальное (краевое и оболочечное) отхождение пуповины от плаценты при отсутствии несоответствия плацентарных территорий не вызывает специфических осложнений.

6. Монохориальная двойня, осложненная фето-фетальным трансфузионным синдромом, ассоциирована с высоким риском антенатальной гибели плодов (51,6%), а также заболеваемости (54,9%) и смертности (10,8%) новорожденных. Фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты позволяет более чем в 2 раза снизить неонатальную заболеваемость, по сравнению с амниоредукцией.

7. Факторами, влияющими на исход фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты, являются расположение плаценты на передней стенке матки, индекс массы тела беременной более 25, III и IV стадии ФФТС, сочетание с синдромом селективной задержки роста, кардиомиопатия плода реципиента, опыт хирургической бригады.

8. СОАП характеризуется высоким риском антенатальной гибели плода-помпы (30%), а также заболеваемостью новорожденных (17,1%), обусловленной недоношенностью и сердечно-сосудистыми нарушениями. Внутриутробная коррекция СОАП позволяет в 3,5 раза снизить частоту неблагоприятных исходов беременности – с 52,9% при консервативном ведении до 15,2% при коагуляции сосудов плода с акардией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентки с монохориальным многоплодием должны быть направлены на экспертное УЗИ начиная с 1 триместра с последующим эхографическим мониторингом с 16 недель с интервалом 2 недели, для своевременной диагностики и внутриутробной коррекции осложнений.

2. В случае выявления маркёров специфических осложнений монохориального многоплодия (ФФТС и ССЗРП) во время скрининга первого триместра, таких как увеличение ТВП более 95 перцентилия у одного из плодов и дискордантности ТВП плодов более 0,6 мм, дискордантность КТР и ОЖ плодов рекомендуется внести пациента в группу высокого риска, с последующим более пристальным наблюдением для своевременной постановки диагноза и проведения лечения.
3. Беременным с многоплодием целесообразно использовать нормативные шкалы и процентильные таблицы предполагаемой массы плодов по эхографии, разработанные специально для моно- и дихориальных двоен, что будет способствовать улучшению пренатальной оценки роста плодов при многоплодии.
4. Монохориальная многоплодная беременность, осложненная ССЗРП, характеризуется высоким риском антенатальной гибели плодов, а также заболеваемости и смертности новорожденных. Тип ССЗРП является важным фактором, определяющим исход беременности и течение неонатального периода. Степень нарушения кровотока в артерии пуповины плода с задержкой роста является определяющей в тактике ведения беременности и сроках родоразрешения.
5. ФФТС характеризуется высоким риском антенатальной гибели плодов, а также заболеваемостью и смертностью новорожденных. Пациенткам с ФФТС рекомендовано проведение лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты, что способствует улучшению перинатальных исходов при монохориальном многоплодии.
6. Пациенткам с монохориальным многоплодием, осложненным ФФТС, рекомендуется проведение расширенного эхокардиографического исследования плодов с целью оценки степени тяжести кардиомиопатии плода-реципиента, что крайне важно для определения рисков внутриутробного оперативного вмешательства и прогнозирования перинатальных исходов ФЛКА.

7. В случае выявления признаков прогрессирования синдрома обратной артериальной перфузии - наличие кровотока в сосудах плода с акардией, многоводие и кардиомиопатия плода-помпы рекомендуется внутриутробная коагуляция сосудов плода с акардией, которая должна быть дополнена её пересечением при моноамниотическом типе многоплодной беременности.
8. Использование алгоритма комплексного ведения пациенток с монохориальной многоплодной беременностью, разработанного на основании проведенного исследования, повышает качество диагностики специфических осложнений, способствует выбору наиболее эффективного метода лечения и тем самым, улучшению перинатальных исходов.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Павлов К.А., Дубова Е.А., Стыгар А.М., Гус А.И., Щеголев А.И. Синдром обратной артериальной перфузии (клинические наблюдения и обзор литературы). // Медицинская визуализация. – 2012. – №6. – С.120-126.
2. М.А. Абрамян, К.А. Гладкова, К.В. Костюков, Н.К. Тетруашвили. Открытая и пункционная хирургия плода в современном акушерстве. // Акушерство и гинекология. – 2014. – №1. – С.3-8.
3. М.А. Абрамян, К.А. Гладкова, К.В. Костюков, Н.К. Тетруашвили Эндоскопические фетальные хирургические операции: перспективы развития. // Акушерство и гинекология. – 2013. – №12. – С.22-27.
4. Костюков К.В., Ионов О.В., Шакая М.Н. Оценка перинатальных исходов при дискордантном весе новорожденных из двойни. // Акушерство и гинекология. – 2020. – №5. – С.78-84.
5. Костюков К.В. Пренатальная оценка роста плодов при многоплодной беременности в зависимости от типа плацентации. // Акушерство и гинекология. – 2020. – №2. – С.88-96.
6. Костюков К.В., Гладкова К.А., Сакало В.А., Тетруашвили Н.К., Гус А.И., Пырегов А.В., Шмаков Р.Г. Зеркальный синдром при фето-фетальном

трансфузионном синдроме. // Акушерство и гинекология. – 2017. – №11. – С.176-80.

7. Костюков К.В., Гладкова К.А. Диагностика синдрома селективной задержки роста плода, синдрома обратной артериальной перфузии при монохориальной многоплодной беременности. // Акушерство и гинекология. – 2016. – №2. – С.14-18.

8. Костюков К.В., Гладкова К.А. Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома, синдрома анемии-полицитемии при монохориальной многоплодной беременности. // Акушерство и гинекология. – 2016. – №1. – С.10-15.

9. Костюков К.В., Гладкова К.А. Перинатальные исходы при монохориальной многоплодной беременности, осложненной синдромом селективной задержки роста плода. // Акушерство и гинекология. – 2020. – №6. – С.50-58.

10. Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А. Прогнозирование специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности в I триместре. // Акушерство и гинекология. – 2019. – №12. – С.36-44.

11. Костюков К.В., Гладкова К.А., Тетруашвили Н.К. Тактика ведения беременности при синдроме обратной артериальной перфузии. // Акушерство и гинекология. – 2018. – №11. – С.44-49.

12. Н. В. Низяева, В. М. Ляпин, М. Н. Кузнецова, Е. Е. Баранова, Д. Ю. Трофимов, У. Н. Туманова, А. Н. Михайлова, К. В. Костюков, К. А. Гладкова Синдром обратной артериальной перфузии в монохориальной диамниотической плаценте с развитием плода-акардиуса. // Архив патологии. – 2016. – №78(5). – С.33-36.

13. Н. В. Низяева, К. В. Костюков, К. А. Гладкова, Г. В. Куликова, А. И. Щеголев Роль синдрома обратной артериальной перфузии близнецов в развитии плода-акардиуса. // Архив патологии. – 2016. – №78(4). – С.54-57.

14. Сакало В.А., Костюков К.В., Гладкова К.А., Гасанова Р.М., Тетруашвили Н.К., Бокерия Е.Л. Патология сердечно-сосудистой системы

плодов при фето-фетальном трансфузионном синдроме. // Детские болезни сердца и сосудов. – 2018. – №15(3). – С.137-144.

15. Шакая М.Н., Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Костюков К.В., Гладкова К.А., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Голубцова Ю.М., Рындин А.Ю., Зубков В.В. Перинатальные факторы риска, влияющие на результаты выхаживания недоношенных детей от многоплодной монохориальной беременности. // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т.7. – № 2. – С.24-32.

16. Костюков К.В., Гладкова К.А., Сакало В.А., Шмаков Р.Г., Тетруашвили Н.К., Гус А.И. Медицина плода: обзор литературы и опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. // Доктор.Ру. – 2019. – № 11(166). – С.35–43.

17. В.А. Сакало, К.В. Костюков, К.А. Гладкова, Р.М. Гасанова, Т.Ю. Иванец, И.А. Ведихина Диагностическая значимость NT-proBNP и эхокардиографии плодов при фето-фетальном трансфузионном синдроме. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2020. – № 21 (3). – С.240-246.

18. Гладкова К.А., Костюков К.В. Оценка эффективности фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме в зависимости от опыта хирурга. // Акушерство и гинекология. – 2020. – №8. – С.57-63.

19. Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А., Шакая М.Н., Ионов О.В., Тетруашвили Н.К. Перинатальные исходы монохориальной многоплодной беременности, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом. // Акушерство и гинекология. – 2020. – №8. – С. 72-80.

20. Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А., Бокерия Е.Л. Состояние сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного при фето-фетальном трансфузионном синдроме. // Акушерство и гинекология. – 2020. – №9. – С. 82-87.

21. L S A Tollenaar, E Lopriore, S Faiola, M Lanna, J Stirnemann, Y Ville, L Lewi, R Devlieger, A S Weingertner, R Favre, S R Hobson, G Ryan, C Rodo, S

Arévalo, P Klaritsch, P Greimel, K Hecher, M T de Sousa, A Khalil, B Thilaganathan, E P Bergh, R Papanna, G J Gardener, A Carlin, E Bevilacqua, V A Sakalo, K V Kostyukov, M O Bahtiyar, A Wilpers, M D Kilby, E Tiblad, D Oepkes, J M Middeldorp, M C Haak, F J C M Klumper, J Akkermans, F Slaghekke Post-Laser Twin Anemia Polycythemia Sequence: Diagnosis, Management, and Outcome in an International Cohort of 164 Cases // *J Clin Med.* -2020 Jun 5; -9(6). -1759

22. Tollenaar L S A, Slaghekke F, Lewi L, Ville Y, M Lanna, A Weingertner, G Ryan, S Arévalo, A Khalil, C O Brock, P Klaritsch, K Hecher, G Gardener, E Bevilacqua, K V Kostyukov, M O Bahtiyar, M D Kilby, E Tiblad, D Oepkes, E Lopriore Treatment and Outcome in 370 Cases With Spontaneous or Post-Laser Twin Anemia Polycythemia Sequence Managed in 17 Different Fetal Therapy Centers // *Ultrasound Obstet Gynecol.* -2020 Sep. -56(3). -P.378-387.

23. Tollenaar LSA, Slaghekke F, Lewi L, Colmant C, Lanna M, Weingertner AS, Ryan G, Arévalo S, Klaritsch P, De Sousa MT, Khalil A, Papanna R, Gardener GJ, Bevilacqua E, Kostyukov KV, Bahtiyar MO, Kilby MD, Tiblad E, Oepkes D, Lopriore E, COLLABORATORS, Spontaneous Twin Anemia Polycythemia Sequence: Diagnosis, Management and Outcome in an International Cohort of 249 Cases // *Am J Obstet Gynecol.* -2020;S0002-9378(20)30773-0.

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АА – артерио-артериальный
АВ – артерио-венозный
БПР – бипариетальный размер
ВВ – вено-венозный
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ДБ – длина бедра
ИМТ – индекс массы тела
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
КТР – копчико-теменной размер
КТИ – кардио-торакальный индекс
МВК – максимальный вертикальный карман
Мом – множитель отклонения от медианы
МСК – максимальная скорость кровотока
НЭК – некротизирующий энтероколит
ОГ – окружность головы
ОЖ – окружность живота
ОРИТН – отделение реанимации интенсивной терапии новорожденных
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПИ – пульсационный индекс
ПМП – предполагаемая масса плода
САП – синдром анемии-полицитемии
СМА – средняя мозговая артерия
СОАП – синдром обратной артериальной перфузии
ССЗРП – синдром селективной задержки роста плода
ТВП – толщина воротникового пространства
УЗ – ультразвуковое
ФЛКА – фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов
ФФТС – фето-фетальный трансфузионный синдром
ЦДК – цветное доплеровское картирование
ЦПО – цереброплацентарное отношение
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
NTproBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

Подписано в печать 20.10.2020г.

Формат А5

Объем 2.0 усл.п.л.

Тираж 100 экз. Заказ No

Отпечатано в типографии