

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
Национальный медицинский исследовательский центр
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
имени академика В.И. Кулакова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КОСТЮКОВ КИРИЛЛ ВИТАЛЬЕВИЧ

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

14.01.01 – акушерство и гинекология

диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
Серов Владимир Николаевич
Академик РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

Москва
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА I	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Диагностика монохориальной беременности, установление зиготности, типа плацентации, количества амниотических полостей.....	11
1.2. Скрининг первого триместра беременности при монохориальной многоплодной беременности.....	14
1.3. Прогнозирование специфических осложнений монохориального многоплодия.....	15
1.4. Особенности строения монохориальной плаценты.....	17
1.5. Фето-фетальный трансфузионный синдром.....	23
1.6. Синдром селективной задержки роста одного плода из двойни.....	35
1.7. Синдром анемии-полицитемии.....	41
1.8. Синдром обратной артериальной перфузии.....	49
ГЛАВА II	
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
2.1. Характеристика основных групп исследования.....	54
2.2. Выявление ранних эхографических предикторов осложнений монохориальной многоплодной беременности.....	59
2.3. Изучение особенностей роста плодов при нормальном течении монохориальной двойни на основе разработки специальных нормативных шкал и влияния разных типов ССЗРП на перинатальные исходы.....	62
2.3.1. Пренатальная оценка роста плодов при многоплодной беременности в зависимости от типа плацентации.....	62
2.3.2. Перинатальные исходы при монохориальной многоплодной беременности осложненной ССЗРП.....	63
2.4. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного при ФФТС	65

2.5. Влияние особенностей строения монохориальной плаценты на развитие специфических осложнений.....	70
2.6. Сравнение различных методов антенатального лечения ФФТС и тактики ведения беременности осложненной СОАП.....	73
2.6.1 Сравнение эффективности различных методов антенатального лечения ФФТС.....	73
2.6.2 Сравнение эффективности и безопасности оперативной и консервативной тактики ведения беременности, осложненной СОАП.....	78
2.7 Характеристика использованных статистических методов.....	81
ГЛАВА III	
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	83
3.1. Перинатальные исходы при нормальном течении монохориальной многоплодной беременности и её специфических осложнениях.....	83
3.2. Оценка ранних эхографических предикторов специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности.....	88
3.3. Особенности роста плодов при нормальном течении монохориальной двойни и перинатальные исходы при разных типах ССЗРП.....	95
3.3.1. Оценка роста плодов при многоплодной беременности в зависимости от типа плацентации.....	95
3.3.2. Влияние разных типов синдрома селективной задержки роста плода на перинатальные исходы.....	100
3.4. Состояние сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного при ФФТС.....	109
3.5. Влияние строения монохориальной плаценты на развитие специфических осложнений беременности.....	112
3.6. Сравнение эффективности различных методов антенатального лечения ФФТС и тактик ведения беременности осложненной СОАП.....	117

3.6.1. Оценка перинатальных исходов монохориальной двойни осложненной ФФТС при различных методах антенатального лечения: амниоредукции и лазерной коагуляции сосудистых анастомозов.....	117
3.6.2. Изучение эффективности и безопасности фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты и прогнозирование послеоперационных осложнений.....	127
3.7. Сравнение эффективности консервативной и оперативной тактик ведения беременности осложненной синдромом обратной артериальной перфузии.....	144
3.8. Алгоритмы ведения монохориальной многоплодной беременности..	148
ГЛАВА IV	
ОБСУЖДЕНИЕ.....	154
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	192
ВЫВОДЫ.....	197
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	199
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....	201

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- β-ХГЧ** - β-субъединица хорионического гонадотропина
- РАРР-А** - ассоциированный с беременностью сывороточный протеин А
- АА** – артерио-артериальный
- АВ** – артерио-венозный
- БПР** - бипариетальный размер
- ВВ** – вено-венозный
- ВРТ** – вспомогательные репродуктивные технологии
- ГСД** – гестационный сахарный диабет
- ДБ** - длина бедра
- ДЗ** - dizigotnaya dvoynya
- ЖКТ** - желудочно-кишечный тракт
- ИМТ** - индекс массы тела
- ИР** - индекс резистентности
- ИЦН** – истмико-цервикальная недостаточность
- КТР** - копчико-теменной размер
- КТИ** - кардио-торакальный индекс
- МВК** - максимальный вертикальный карман
- МЗ** - монозиготная двойня
- 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
- СДО** - систолодиастолическое отношение

СМА - средняя мозговая артерия

СОАП - синдром обратной артериальной перфузии

ССЗРП - синдром селективной задержки роста плода

ТВП - толщина воротникового пространства

УЗИ - ультразвуковое исследование (эхография)

ФЛКА - фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов

ФФТС - фето-фетальный трансфузионный синдром

ЦДК - цветное доплеровское картирование

ЦПО - цереброплацентарное отношение

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭК - энергетическое картирование

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

NTproBNP - N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

Введение.

В последние десятилетия частота наступления многоплодной беременности имеет тенденцию к увеличению. Известно, что при многоплодной беременности перинатальная заболеваемость и смертность значительно выше, чем при одноплодной. При монохориальной многоплодной беременности возможно развитие специфических осложнений, связанных со строением монохориальной плаценты не характерных для дихориальной. Неравномерное распределение кровотока, со сбросом крови от одного плода к другому является общепризнанной причиной фето-фетального трансфузионного синдрома и синдрома анемии-полицитемии. Причиной возникновения синдрома селективной задержки роста плода является неравномерное разделение территории плаценты между близнецами. В основе возникновения синдрома обратной артериальной перфузии - наличие крупных сосудистых анастомозов, которые приводят к нарушению формирования сердечно-сосудистой системы одного из плодов.

Фето-фетальный трансфузионный синдром встречается в 9-15% случаев всех монохориальных двоен (Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al. 2008). В отсутствии 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 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 и фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты. Выбор оптимального метода внутриутробной коррекции ФФТС является чрезвычайно важным и требует изучения.

Синдром анемии-полицитемии характеризуется наличием значительной разницы концентрации гемоглобина между близнецами

(Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, et al., 2007). Данное осложнение монохориальной многоплодной беременности может возникнуть спонтанно или как осложнение лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при ФФТС. Спонтанная форма САП встречается в 3-5% монохориальных многоплодных беременностей, в то время как ятрогенная форма – от 2 до 13% случаев (de Villiers SF, Slaghekke F, Middeldorp JM, et al. 2013). Лечебная тактика при САП направлена на устранение анемии, путём переливания эритроцитарной массы плоду с анемией и/или на устранение межплодовой гемотрансфузии посредством фетоскопии и лазерной коагуляции анастомозов плаценты. Однако до настоящего времени не разработаны четкие критерии выбора вида терапии.

Синдром селективной задержки роста плода встречается наиболее часто среди осложнений монохориальной многоплодной беременности, его распространенность составляет от 10 до 25% (Gratacós E, Lewi L, Munoz B, et al. 2007). Диагностика данного синдрома основана на выявлении отклонений биометрических параметров одного плода - росто-весовые показатели менее 10-ой перцентиля, и разницы предполагаемого веса близнецов больше 25% (O'Brien WF, Knuppel RA, Scerbo JC, Rattan PK. 1986). 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.

Синдром обратной артериальной перфузии является редким осложнением беременности, встречающимся в 1 случае на 35000 родов. Осложнения беременности при синдроме обратной артериальной перфузии вызваны активным ростом плода с акардией, что является отражением его чрезмерного кровоснабжения плодом-помпой. Основной задачей при этом синдроме является оценка риска развития неблагоприятного исхода, лежащая в основе выбора тактики ведения беременности.

Наличие широкого спектра специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности определяет необходимость разработки четких критериев в определении оптимальной тактики ведения беременности и своевременном решении вопроса о целесообразности и оптимальном объёме оперативного лечения в антенатальном периоде.

Таким образом, актуальным научно-практическим направлением являются поиск ранних маркёров неблагоприятного исхода беременности, своевременное определение рациональной лечебной тактики и проведение внутриутробных вмешательств, с целью улучшения прогноза для жизни и здоровья новорожденных.

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.

Работа выполнена в ФГБУ НМИЦ «Акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в отделениях: ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики (зав. – д.м.н., проф. Гус А.И.), 1-м акушерском патологии беременности (зав. – к.м.н. Гладкова К.А.), 2-м акушерском патологии беременности (зав. – д.м.н. Тетрашвили Н.К.), реанимации и интенсивной терапии новорожденных (зав. – к.м.н. Ионов О.В.), директор ФГБУ НМИЦ «АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ – академик РАН Сухих Г.Т.

Автор выражает глубокую благодарность своему научному консультанту: Академику РАН, профессору, д.м.н. В.Н. Серову за предоставленную возможность выполнить данную работу и всестороннюю поддержку.

Автор выражает глубокую признательность консультанту по ультразвуковой диагностике профессору, д.м.н., А.И. Гус за оказанную помощь.

Автор выражает благодарность коллективам отделений ОФиУД, ОРИТН, ОПБ, ОНБ и патологической анатомии.

Отдельная благодарность Романову А. Ю. – специалисту отдела наукометрии ФГБУ НМИЦ «АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ за помощь в статистической обработке собранного материала.

ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Многоплодная беременность ассоциирована с высоким риском осложнений как со стороны матери (гипертензивные расстройства, анемия, ГСД, кровотечение, оперативное родоразрешение, ранние репродуктивные потери, преждевременные роды, осложнения послеродового периода), так и со стороны плодов (задержка роста, врожденные аномалии развития, антенатальная гибель).

Около 30% всех монохориальных многоплодных беременностей сопровождаются серьезными осложнениями, большинство из которых прямо или косвенно связаны с монохориальным типом плацентации. Неравномерное распределение кровотока, со сбросом крови от одного плода к другому является общепринятой причиной синдрома фето-фетальной трансфузии и синдрома анемии-полицитемии. Причиной возникновения синдрома селективной задержки роста плода является неравномерное разделение территории плаценты между близнецами. В основе возникновения синдрома обратной артериальной перфузии лежит аномальное развитие плацентарных анастомозов, которые обеспечивают несбалансированный кровоток.

1.1. ДИАГНОСТИКА МОНОХОРИАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, УСТАНОВЛЕНИЕ ЗИГОТНОСТИ, ТИПА ПЛАЦЕНТАЦИИ, КОЛИЧЕСТВА АМНИОТИЧЕСКИХ ПОЛОСТЕЙ.

Одним из главных условий профилактики и своевременной диагностики осложнений является определение типа многоплодной беременности. К параметрам, определяющим тип многоплодия, относятся – количество плодов (два плода – двойня, три – тройня и т.д.), количество плацент или хориальность, и количество амниотических полостей или амниальность. Своевременная диагностика этих параметров является основой всего последующего наблюдения и мониторинга. Установление хориальности и амниальности должно проводиться в I триместре

беременности. Важно подчеркнуть, что определение типа многоплодия, а также срока гестации отличается высокой точностью и простотой выполнения в I триместре беременности.

Определение хориальности. Начиная с 4–5-й недели после последней менструации трансвагинальное УЗ-сканирование позволяет выявить плодное яйцо, представленное округлым анэхогенным образованием с «венчиком» повышенной эхогенности (хорионом) по периферии, расположенным в толще эндометрия. При выявлении более одного плодного яйца в полости матки на данном сроке устанавливается факт многоплодия: при наличии двух плодных яиц – дихориальной беременности, трех – трихориальной и т.д.

Определение числа эмбрионов. Начиная с 6 недель беременности трансвагинальное ультразвуковое сканирование позволяет с большой точностью визуализировать эмбрион. Ультразвуковая визуализация его сердечной деятельности возможна в начале 6-й недели. Таким образом, определение количества эмбрионов при многоплодной беременности должно основываться на выявлении эмбрионов с сердцебиением и возможно с 6 недель беременности.

Определение амниальности. При монохориальной беременности, как и при дихориальной, плодное яйцо при трансвагинальном УЗИ определяется с 5-й недели беременности. Начиная с 6-й недели визуализируются эмбрионы и желточные мешки. Количество желточных мешков при монохориальной беременности может быть различным. Подсчет количества желточных мешков может использоваться для определения типа амниальности в начале I триместра при монохориальной беременности. При монохориальной моноамниотической двойне в 6 нед. будет определяться только один желточный мешок, при диамниотической – два (Bromley V., Venacerraf V., 1995; Hill L.M., 1996). С 8 нед. беременности при трансвагинальном ультразвуковом сканировании возможны непосредственная визуализация амниотической оболочки и точное определение типа амниальности при монохориальном многоплодии.

Ультразвуковая диагностика монохориальной моноамниотической двойни относительно проста. В 8 недель беременности четко подтверждается отсутствие амниотической перегородки между эмбрионами при наличии только одного желточного мешка. При диагностике монохориальной моноамниотической двойни следует исключить неразделившихся близнецов. Также при монохориальной моноамниотической двойне первостепенное значение имеет определение перепутывания пуповин плодов, что происходит довольно часто и может быть диагностировано уже в 10–12 нед. беременности.

Определение хориальности и амниальности в 11–13⁺⁶ нед. беременности.

Хориальность по данным эхографии достаточно легко определить до 10 нед. беременности на основании ультразвуковой визуализации двух или более отдельно расположенных в полости матки плодных яиц. В более поздние сроки в некоторых ситуациях для определения хориальности необходимо использование косвенных ультразвуковых признаков. Во-первых, при беременности дихориальной диамниотической двойней каждый плод расположен в отдельном плодном мешке. В области соприкосновения хорионов возникает характерная клиновидная структура, которая была описана более 30 лет назад, известная как лямбда- (λ), дельта- (δ) признак или так называемый двойной пик (Bessis R., Papiernik E., 1981; Finberg H., 1992). Независимо от количества хорионов, λ -признак всегда будет виден между двумя соседними плодными яйцами, если только УЗИ не проводится во II триместре или позже.

При монохориальной диамниотической двойне два смежных амниотических мешка облитерируют экстраэмбриональное пространство, так что амнионы соприкасаются друг с другом и образуют тонкую межплодовую перегородку. Место соприкосновения двух амниотических мешков относительно стенки матки под углом приблизительно 90° создает типичное изображение Т-образной формы – Т-признак.

1.2. СКРИНИНГ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ.

Многоплодная беременность сопровождается повышенным риском аномалий развития и анеуплоидий по сравнению с одноплодной. Известно несколько факторов риска, таких как: возраст беременной, использование вспомогательных репродуктивных технологий, монохориальный тип плацентации.

Большинством экспертов рекомендуется проведение комбинированного скрининга при сроке беременности 11–13⁺⁶ недель, что соответствует среднему значению КТР плода 45–84 мм. Данный гестационный возраст выбран неслучайно - в этот период измерение толщины воротникового пространства оптимально, а размер плода позволяет диагностировать грубые аномалии развития, и в случае их выявления возможно прерывание беременности на ранних сроках. Чувствительность комбинированного скрининга I триместра при многоплодии составляет 86%, частота ложноположительных результатов – 4–10% (Madsen H.N., 2011; Prats P., 2014).

К сожалению, применение комбинированного скрининга при многоплодной беременности имеет ряд ограничений. Биохимические маркеры и анамнез беременной являются общими для плодов и не позволяют идентифицировать, какой из них является носителем анеуплоидии. Существенная часть случаев многоплодной беременности является результатом вспомогательных репродуктивных технологий. В нескольких исследованиях было показано, что уровень PAPP-A при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, ниже, а β -ХГЧ – выше при донации яйцеклеток (Bellver J., 2013). Таким образом, ЭКО может негативно влиять на биохимический скрининг, что приводит к более высокому уровню ложноположительных результатов. Высокая частота ложноположительных результатов приводит к неоправданным инвазивным процедурам, которые сопряжены с риском прерывания беременности.

Статистически значимая разница в концентрации биохимических маркеров при разном типе хориальности (моно- и дихориальной двойне) отсутствует. Однако концентрация PAPP-A при монохориальной двойне все же несколько меньше, чем при дихориальной, но не достигает при этом статистической значимости.

Таким образом, в расчете риска анеуплоидии в ходе скрининга I триместра при многоплодии основную роль играет ультразвуковая диагностика, а не биохимические маркеры и анамнестические данные. При этом исследуются те же ультразвуковые маркеры, что и при одноплодной беременности (ТВП, носовая кость, венозный проток и др.), а их диагностическая значимость составляет 80% (Salomon L.J. et al., 2013).

1.3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ МОНОХОРИАЛЬНОГО МНОГОПЛОДИЯ.

Поиск ранних предикторов специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности является крайне актуальным. До настоящего времени диагностика ФФТС и других осложнений возможна только при наличии классической ультразвуковой картины – для ФФТС это выявление маловодия у одного плода и многоводия у второго. Тем не менее, тактика ведения монохориальной беременности может быть более эффективной при ранней диагностике осложнений.

По данным ряда исследований, на основании эхографических параметров первого триместра возможна предикция развития специфических осложнений монохориальной беременности. Могут быть использованы такие ультразвуковые маркеры как толщина воротникового пространства (Casasbuenas A, Wong AE, Sepulveda W., 2008;), копчико-теменной размер плодов (Fratelli N, Prefumo F, Fichera A, Valcamonico A, Marella D, Frusca T., 2011), кровоток в венозном протоке (Maiz N, Staboulidou I, Leal AM, Minekawa R, Nicolaidis KH., 2009). Помимо стандартной оценки данных

маркёров, возможно сопоставление каждого параметра одного плода с параметрами другого и выявление различий и несоответствия.

КТР плода помогает точно установить срок беременности и выявить особенности роста в более поздние сроки. Традиционно считается, что рост плода в I триместре беременности имеет непрерывный экспоненциальный тренд и не зависит от внешних факторов, таких как кровотоков в системе маточных артерий, который может влиять на рост плодов в более поздние сроки. Опубликованные исследования подтверждают отсутствие задержки роста плода при одноплодной беременности ранее 18–20 нед. (Temming L.A., 2017). Однако при многоплодной беременности в большом количестве исследований было показано наличие расхождения фетометрических показателей уже в I триместре (Victoria A., 2001). Нарушение роста одного плода на ранних сроках многоплодной беременности нередко вызвано хромосомными или структурными аномалиями. Дискордантность – диссоциированное развитие плодов при многоплодной беременности, представляющее собой фактор риска неблагоприятных перинатальных исходов. Дискордантность КТР плодов является маркером осложнений, таких как анеуплоидии, гибель плода, задержка роста, аномалии развития и преждевременные роды (D'Antonio F. et al., 2014). При монохориальной двойне дискордантность КТР и окружности животов плодов может являться ранним признаком синдрома селективной задержки роста плода.

Ранними проявлениями гемодинамического дисбаланса, развивающегося при ФФТС, могут быть увеличение ТВП одного плода более 95 перцентиля и/или его дискордантность между близнецами более 0,6 мм, а также изменение кровотока в венозном протоке у одного из плодов (Stagnati V, Zanardini C, Fichera A et al., 2017). Несмотря на то, что увеличение ТВП одного из плодов, разница в ТВП между плодами и аномальный кровоток в венозном протоке показали себя в качестве ранних признаков гемодинамического дисбаланса, возникающего при ФФТС, опубликованные данные не однозначны. Разница ТВП плодов имеет удовлетворительную

чувствительность и специфичность в прогнозировании тяжелых случаев ФФТС, однако такой скрининг до сих пор связан со значительными ложноположительными и ложноотрицательными результатами, так как частота обнаружения составляет всего 52% (Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH., 2007). Также в качестве предикторов ФФТС предлагались и другие эхографические маркеры, такие как дискордантность по количеству амниотической жидкости (Van Mieghem T, Eixarch E, Gucciardo L, Done E, Gonzales I, Van Schoubroeck D, Lewi L, Gratacos E, Deprest J., 2011), обнаружение артерио-артериальных анастомозов (Fichera A, Mor E, Soregaroli M, Frusca T., 2005), складка межплодовой перегородки (Sebire NJ, D'Ercole C, Carvelho M, Sepulveda W, Nicolaides KH, 1998) и изменение уровня циркулирующей материнской м-РНК (Fox CE, Sekizawa A, Pretlove SJ, Chan BC, Okai T, Kilby MD, 2012). Однако их прогностическая значимость не была доказана. Таким образом, в настоящее время остаётся актуальным поиск ранних диагностических предикторов специфических осложнений монохориальной беременности, что позволит своевременно проводить диагностику и лечение.

1.4. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ПЛАЦЕНТЫ.

Известно, что специфические осложнения монохориальной беременности вызваны особенностями строения общей плаценты. Причиной развития фето-фетального трансфузионного синдрома и синдрома анемии-полицитемии является аномальное перераспределение кровотока между близнецами по средством плацентарных анастомозов. Наличие крупных анастомозов приводит к нарушению формирования сердечно-сосудистой системы одного из плодов на ранних этапах эмбриогенеза и формированию синдрома обратной артериальной перфузии. Неравное деление плаценты между близнецами является причиной синдрома селективной задержки роста плода. Таким образом, детальное изучение монохориальной плаценты крайне

важно для понимания патогенеза осложнений беременности.

Существует 3 типа анастомозов монохориальной плаценты: артерио-артериальные, артерио-венозные и вено-венозные. Артерио-артериальные и вено-венозные анастомозы являются поверхностными. Они расположены на хориальной поверхности плаценты, и формируют прямое соединение между артериями и венами, при этом ток крови по ним возможен в обоих направлениях и зависит от внутрисосудистого давления каждого плода. Таким образом, артерио-артериальные анастомозы способны компенсировать дисбаланс, который происходит при однонаправленном сбросе крови через артерио-венозные анастомозы. Обычно на монохориальной плаценте встречается хотя бы 1 артерио-артериальный анастомоз. Вено-венозные анастомозы являются более редкими и встречаются на монохориальных плацентах только в 25%. Функции вено-венозных анастомозов менее изучены, при этом существуют данные о том, что они могут быть причиной антенатальной гибели, из-за резкого изменения поступления крови к плоду.

Артерио-венозные анастомозы являются «глубокими» и однонаправленными. Однонаправленный ток достигается за счет попадания крови одного плода по артерии через общий котиледон плаценты по вене ко второму плоду. Так как анастомозирование при данном типе происходит на капиллярном уровне в глубине общего котиледона – АВ анастомозы называются глубокими. Питающая артерия и дренирующая её вена артериовенозного анастомоза видны на плодовой поверхности плаценты как непарная артерия и вена, которые пронизывают плаценту в непосредственной близости друг от друга и соединяются в глубине общего котиледона. Из-за артериовенозных анастомозов, монохориальная плацента на самом деле состоит из 3 частей: двух принадлежащих каждому близнецу в отдельности, и третьей части, являющейся общей. Так как артериовенозные анастомозы являются однонаправленными, они могут приводить к гемотрансфузии от одного плода к другому. Около 90% монохориальных плацент имеют несколько артериовенозных и веноартериальных анастомозов

в сочетании с артериоартериальными и/или веновенозными анастомозами. Приблизительно в 5% монохориальных плацент встречаются только АВ анастомозы, а в других 5% анастомозы вовсе отсутствуют.

Ниже представлены особенности строения монохориальной плаценты при различных осложнениях.

1.4.1. Плацента при ССЗРП

Рост плодов из монохориальной двойни определяется распределением плацентарной территории между близнецами, а также наличием сосудистых анастомозов. Наиболее частой причиной развития ССЗРП является неравномерное разделение общей плаценты между близнецами. Распределение плацентарной территории между близнецами может быть исследовано только постнатально. Этот параметр определяется как процент от общей площади плаценты, который относится к каждому плоду, что можно выявить на основе распределения сосудов на поверхности плаценты при их контрастировании. Взаимосвязь между неравными плацентарными территориям плодов и несоответствие массы тела новорожденных выявлена в нескольких работах и показывает, что разница в весе увеличивается с увеличением плацентарного несоответствия. Асимметричное разделение плацентарной территории часто сочетается с краевым или оболочечным прикреплением пуповины, хотя неясно, является оболочечное прикрепление пуповины следствием асимметричного смещения сосудистого экватора или же такое прикрепление лежит в основе ССЗРП. С другой стороны, далеко не все плоды из монохориальной двойни с не центральным прикреплением пуповины имеют отставание в росте (Lewi L, Cannie M, Blickstein I, et al., 2007).

Не последнюю роль играют и плацентарные анастомозы, их тип и размер влияет на рост близнецов. Артерио-артериальные и вено-венозные анастомозы являясь прямыми соединениями могут переносить кровь в любом направлении, и поэтому играют важную роль в случае дисбаланса в объеме крови и давлении у одного из плодов. Плацентарные анастомозы

способны оказать как защитное действие на плод с задержкой роста - кровь от большего близнеца поступает к плоду с задержкой роста и может частично компенсировать плацентарное несоответствие, так и могут нанести вред большему плоду. Исследование 178 монохориальных плацент при ранней дискордантности роста близнецов, выявленной на 20 неделе беременности, показало неравномерное распределение количества анастомозов и наличие артериоартериальных анастомозов большого диаметра по сравнению со случаями позднего ССЗРП. Клинически, данные беременности чаще сопровождались тяжелыми нарушениями гемодинамики у плодов (в артериях пуповины диагностировались нулевой, реверсный и интермитентный спектры кровотоков), антенатальной гибелью одного или обоих плодов и более ранним сроком родоразрешения по показаниям состояния плода (в 33,2 недели), по сравнению с беременностями с поздней ССЗРП или нормальным ростом близнецов (Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al., 2008).

1.4.2. Плацента при ФФТС.

Особенностью строения монохориальной плаценты при развитии ФФТС является наличие хотя бы одного однонаправленного артерио-венозного анастомоза (Бугеренко А.Е., Суханова Д.И., Донченко Я.С., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., 2019). При этом наличие АА анастомоза может компенсировать однонаправленный сброс крови от одного плода к другому и при этом ФФТС не развивается (Umur A, et al, 2002). Так АА анастомоз присутствовал только на 1 из 5 плацент с ФФТС, в то время как при неосложненной беременности АА анастомозы встречались значительно чаще в 4 из 5 случаев. По данным Umur A. с соавт. АА анастомозы компенсируют дисбаланс ОЦК намного эффективнее, чем обратно направленные вено-артериальные. Это объясняется тем, что в АА анастомозах сопротивление значительно ниже, чем в АВ, в котором присутствует капиллярная сеть в глубине котиледона. Хотя плацентарные анастомозы и являются анатомической предпосылкой развития ФФТС, патогенез его более сложен и не определяется только сосудистой сетью плаценты. Особенностью ФФТС

является нарушение количества жидкости – появление многоводия у реципиента и маловодия у донора, при этом концентрация эритроцитов и гемоглобина у плодов (анемия у донора и полицитемия у реципиента), как правило, не изменяется. Следовательно, задействованы эндокринные факторы, влияющие на гомеостаз жидкости и артериальное давление. При обмене кровью близнецы также обмениваются вазоактивными веществами и гормонами. Таким образом, передача ренина, ангиотензина и альдостерона от донора может объяснить гипертоническую кардиомиопатию и перегрузку объемом у реципиента.

1.4.3. Плацента при САП.

При САП плацента характеризуется наличием нескольких АВ анастомозов диаметром менее 1 мм. Их количество обычно не превышает 4, что значительно меньше по сравнению нормальными монохориальными плацентами, где их в среднем 8 (Zhao et al., 2013). Это подтверждает гипотезу, о том, что САП является хроническим вариантом гемотрансфузии от одного плода другому. Тогда как при ФФТС посредством больших анастомозов происходит более сложный обмен в основном плазмы, поэтому включаются дополнительные эндокринные факторы. АА анастомозы встречаются редко, в 10–20% плаценты с САП. Считается, что, обеспечивая двунаправленный кровоток, АА анастомозы защищают от развития ФФТС и САП. (de Villiers et al., 2012; Lopriore, van den Wijngaard et al., 2007; Suzuki, 2010; van Meir et al., 2010). Даже если при САП присутствует АА анастомоз, он как правило очень маленького диаметра (около 1 мм), по сравнению с АА-анастомозами в случаях ФФТС или у неосложненных монохориальных двоен, поэтому он не может адекватно компенсировать гемодинамический дисбаланс (Zhao et al., 2013). Плаценты при спонтанной возникающей форме САП имеют большее число как АВ, так и крошечных АА анастомозов, в отличие от постоперационных. (de Villiers et al., 2013).

Плацента при САП также характеризуется неравномерным разделением. У неосложненных монохориальных двоен плацентарная

территория является основным элементом, влияющим на рост плода и конечный вес при рождении, то есть меньший близнец обычно получает питание от меньшей части плаценты (Lewi et al., 2007). У плодов при САП плод-донор обычно меньше, чем реципиент, но часто имеет парадоксально большую плацентарную территорию. В отличие от неосложненной монохориальной беременности, рост плода при САП, по-видимому, определяется гемотрансфузией между близнецами, а не долей плаценты. Относительно большая доля плаценты может обеспечить выживание плода-донора с тяжелой анемией (Zhao et al. 2014).

1.4.4. Плацента при СОАП.

Наиболее ярким проявлением аномального анастомозирования сосудов в монохориальной плаценте является синдром обратной артериальной перфузии (СОАП). Согласно наиболее распространенной гипотезе, акардия у одного из близнецов развивается в условиях существования двух доминантных анастомозов в монохориальной плаценте (Vaergen N.R., 2011). По артерио-артериальному анастомозу кровь поступает от нормального плода к плоду-акардиакусу, а по вено-венозному она возвращается к нормальному плоду. Таким образом, нормальный плод обеспечивает кровообращение аномального, однако с противоположно направленным кровотоком. Именно наличие аномальных анастомозов признано основной причиной развития акардии. С одной стороны, обратный кровоток обеспечивает выживание акардиакуса, с другой – приводит к формированию акардии. Фактически, развитие недостаточности большинства систем органов аномального плода связано с гемодинамическими нарушениями, проявляющимися тем, что к нему под небольшим давлением поступает кровь с низким напряжением кислорода (Hanafy A. et al., 1997). Тот факт, что нижние конечности плода-акардиакуса обычно сформированы значительно лучше верхних, объясняется их анатомической близостью к пупочным сосудам с обратным кровотоком.

Таким образом, ключевыми особенностями строения монохориальной плаценты при СОАП являются наличие крупных артериоартериального и веновенозного анастомозов, дополнительными признаками могут быть очень близкое расположение отхождения пуповин от плаценты, отсутствие АВ анастомозов, укорочение пуповины плода с акардией и наличие в ней только двух сосудов.

1.5. ФЕТО-ФЕТАЛЬНЫЙ ТРАНСФУЗИОННЫЙ СИНДРОМ.

Фето-фетальный трансфузионный синдром является классическим примером работы несбалансированной сети плацентарных анастомозов обеспечивающей трансфузию крови от одного плода к другому. Данный синдром встречается в 8-15% случаев всех монохориальных двоен. В случае отсутствия своевременной диагностики и лечения смертность близнецов составляет 73-100% (Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al. 2008).

В эпоху до эхографии, ФФТС диагностировался в момент рождения. Основными критериями выступали разница в весе новорожденных более 15-20% и в концентрации гемоглобина более 50 г/л (Rausen AR, Seki M, Strauss L., 1965). Последующее исследование Wenstrom и соавт. показали, что различия в весе и концентрации гемоглобина у близнецов не является достоверным признаком ФФТС (Wenstrom KD, Tessen JA, Zlatnik FJ, et al., 1992). Исследователи пришли к выводу, что «исторические» неонатальные признаки не должны использоваться в качестве диагностических критериев данного синдрома. В настоящее время, ФФТС диагностируется антенатально с помощью эхографии. Первоначально необходимо подтвердить, что данная беременность является монохориальной (наличие Т-признака, единственное плодное яйцо с двумя эмбрионами в первом триместре). Ключевым диагностическим критерием ФФТС является многоводие у одного плода и маловодие у другого. Маловодие устанавливается на основании измерения максимального вертикального кармана, который не должен превышать 2 см, этот плод является донором. Многоводие, развивающееся у плода реципиента, констатируют при увеличении МВК более 8 см до 20 недель

беременности (Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al., 1999) и более 10 см после 20 (Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al., 2004). Выявление многоводия при отсутствии визуализации плодных оболочек между плодами не всегда указывает на моноамниотическую двойню. Хотя ФФТС может развиваться и при данном типе беременности, более вероятно, что амниотическая жидкость у донора полностью отсутствует, и плодные оболочки плотно облегают его. Это явление называется плод в «коконе». В большинстве случаев, донор прикреплен к стенке матки или поверхности плаценты.

Различие фетометрических параметров плодов не является критерием диагностики ФФТС. В исследовании 270 пациенток с ФФТС, только у 20% была выявлена дискордантность веса плодов (Habli M, Livingston J, Harmon J, et al. 2008).

На основании эхографических признаков Рубен Квинтеро с соавт., в 1999 году, предложили классификацию ФФТС (табл. 1), которая получила широкое распространение и используется во всем мире (Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al., 1999).

Таблица 1

Классификация ФФТС по Р. Квинтеро.

Стадии ФФТС УЗ-признаки	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	V стадия
Маловодие донора и многоводие реципиента	+	+	+	+	+
Отсутствие визуализации мочевого пузыря донора		+	+	+	+
Нарушение кровотока			+	+	+
Водянка одного из плодов				+	+
Аntenатальная гибель одного или обоих плодов					+

I стадия ФФТС характеризуется наличием маловодия плода донора (МВК менее 2 см) и многоводия реципиента (МВК более 8-10 см).

II стадия является отражением дальнейшего прогрессирования заболевания. К описанным выше признакам выраженного различия количества амниотической жидкости близнецов присоединяется отсутствие визуализации наполнения мочевого пузыря донора. Некоторые исследователи утверждают, что наличие небольшого мочевого пузыря донора, не наполняющегося на протяжении ультразвукового исследования, также следует расценивать как II стадию ФФТС (Ville Y., 2007).

III стадия характеризуется нарушением кровотока одного или обоих плодов. При доплеровском исследовании кровотока в артериях пуповины выявляются нулевой или реверсный диастолический компонент, реверсная А-волна в венозном протоке или пульсирующий спектр в вене пуповины. Таким образом, возможны различные комбинации нарушений кровотока, выявляемые при доплерометрии. Как правило, нарушения кровотока в артериях пуповины чаще выявляются у донора, в то время как у реципиента чаще диагностируют аномальный кровоток в венозном протоке или пульсирующий спектр в вене пуповины, что свидетельствует о развивающейся сердечной недостаточности.

При IV стадии ФФТС у одного из плодов, чаще у реципиента, возникает водянка (асцит, гидроторакс, плевральный выпот и отек подкожно-жировой клетчатки головы и туловища).

V стадия ФФТС является финальной в прогрессировании данного осложнения и проявляется гибелью одного или обоих плодов.

Ряд исследований показали зависимость перинатального исхода от стадирования ФФТС по классификации Квинтеро (Duncombe GJ, Dickinson JE, Evans SF., 2003; Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, et al., 2003). В случае прогрессирования заболевания прогноз неблагоприятный (Taylor MJ, Govender L, Jolly M, et al. 2002).

1.5.1. Изменения сердечно-сосудистой системы при ФФТС.

Измененная гемодинамика при ФФТС приводит к нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы плодов. Однонаправленный сброс крови посредством АВ-анастомозов приводит к гиперволемии плода-реципиента и гиповолемии плода-донора. Для компенсации гиповолемии у донора усиленно вырабатывается эндотелиин II и натрийуретический пептид, которые активизируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Ангиотензин II (АТ II), являясь мощным вазоконстрикторным веществом, повышает периферическое сосудистое сопротивление и стимулирует продукцию альдостерона корой надпочечников, что ведет к

задержке натрия и воды, увеличению объема крови и реабсорбции в почечных канальцах. Увеличение объема циркулирующей крови и повышение периферического сосудистого сопротивления приводят к ремоделированию миокарда плода-реципиента (развитию кардиомиопатии), которое сопровождается широким спектром изменений сердечно-сосудистой системы. Прогрессирование кардиомиопатии приводит к сердечной недостаточности, что является основной причиной гибели плода реципиента.

В настоящее время степень тяжести ФФТС оценивается по классификации предложенной Quintero R. с соавт. (1999), однако, она не отражает изменения сердечно-сосудистой системы плодов при ФФТС, которые играют важную роль в течении заболевания и могут присутствовать на самых ранних стадиях.

При ФФТС, вследствие измененной гемодинамики, нарушается функционирование сердечно-сосудистой системы плодов, проявляющееся спектром патологических изменений, представленных в таблице 2.

Таблица 2

**Патологические изменения сердечно-сосудистой системы и
эхографические параметры, используемые для оценки степени тяжести
кардиомиопатии.**

№	Патологический признак	Эхографические параметры
Плод донор		
1	Нарушение кровотока в артериях пуповины	Повышение ПИ более 95-перцентиля Нулевой или реверсный кровоток
Плод реципиент		
1	Гипертрофия желудочков	Размеры стенки желудочка превышают два стандартных отклонения Гипертрофия правого желудочка, затем левого Одновременная гипертрофия обоих желудочков
2	Кардиомегалия	умеренная кардиомегалия (кардиоторакальное соотношение $> 1/3$, но $< 50\%$) выраженная кардиомегалия (кардиоторакальное соотношение $\geq 50\%$)
3	Дисфункция АВ-клапанов	Однофазный спектр кровотока на АВ-клапанах Умеренная недостаточность АВ-клапана - ширина регургитационного потока $\leq 25\%$ площади предсердия Выраженная недостаточность - поток $> 25\%$
4	Нарушение кровотока в венозном протоке и вене пуповины	Повышение ПИ более 95-перцентиля Нулевой или реверсный кровоток в венозном протоке Пульсирующий спектр кровотока в вене пуповины
5	Выносящий тракт правого желудочка	Умеренная гипоплазия легочной артерии (равна аорте) Выраженная гипоплазия ЛА (меньше аорты) Стеноз ЛА
6	Систолическая дисфункция	Субъективная оценка умеренная дисфункция фракция выброса 20-30% выраженная дисфункция фракция выброса $\leq 20\%$ Индекс Тея более 95 перцентиля
7	Сердечная недостаточность	Асцит, гидроперикард, гидроторакс Генерализованный отек

Преобладающим патологическим процессом у плода-донора является увеличение плацентарного сосудистого сопротивления, которое проявляется уменьшением диастолического кровотока в артерии пуповины, а при декомпенсации - нулевым или реверсным кровотоком. У плода-донора повышен риск развития коарктации аорты (van den Boom J., Battin M., Hornung T., 2010). Каких-либо других изменений со стороны сердечно-сосудистой системы донора не наблюдается.

Основные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы выявляются у плода-реципиента. Одними из наиболее легко диагностируемых проявлений кардиомиопатии являются гипертрофия миокарда и кардиомегалия. Гипертрофия миокарда желудочков определяется путем измерения его толщины. Гипертрофия присутствует, если толщина стенок желудочков или перегородки превышает два стандартных отклонения от ожидаемого среднего значения для гестационного возраста.

Кардиомегалия. Увеличение сердца оценивается следующим образом: нормальные размеры сердца при кардиоторакальном соотношении $\leq 1/3$; умеренная кардиомегалия - кардиоторакальное соотношение $>1/3$, но $<50\%$; выраженная кардиомегалия - кардиоторакальное соотношение $\geq 50\%$.

При импульсно-волновой доплерографии спектр кровотока на атриовентрикулярных клапанах в норме представлен однотипными двухфазными кривыми. Первый пик (Е-волна) – ранний диастолический, отражает пассивное наполнение желудочков; второй пик (А-волна) – поздний диастолический – соответствует активному сокращению предсердий и завершает наполнение желудочков сердца. Изменение Е/А соотношения, их слияние, отражает нарушения диастолической функции желудочков.

Недостаточность атриовентрикулярных клапанов, прежде всего трикуспидального, возникает вследствие прогрессирования гипертрофии миокарда правого желудочка и его расширения увеличенным ОЦК. Недостаточность клапана считается умеренной, когда ширина

регургитационного потока не превышает 25% площади предсердия; выраженной - при ширине потока $>25\%$ площади предсердия.

Так же перегрузка правых отделов сердца, увеличенным ОЦК, и нарушение функционирования атриовентрикулярных клапанов отражается изменением спектра кровотока в венозном протоке. При нормально развивающейся беременности на протяжении всех фаз сердечного цикла плода кровотоки в венозном протоке остаются однонаправленными, представляя собой трехфазную кривую. В одном сердечном цикле выделяют желудочковую систолу, раннюю диастолу, отражающую пассивное наполнение желудочков, и позднюю диастолу – активное сокращение предсердий. При перегрузке правых отделов сердца регистрируется аномальный кровоток в венозном протоке – его снижение (повышение ПИ более 95 перцентили), а впоследствии появление нулевого и реверсного типа кривой. Также при прогрессировании кардиомиопатии определяется пульсирующий спектр кровотока в вене пуповины.

Аномалии легочной артерии могут проявляться в форме недостаточности, стеноза, регургитации или функциональной атрезии клапана. Обструкция выносящего тракта правого желудочка выявляется не редко, возможна диагностика ранних признаков этого явления, проявляющегося аномальным соотношением размеров легочной артерии и аорты. Обычно легочная артерия больше по диаметру, чем аорта, но при прогрессировании ФФТС легочная артерия не увеличивается. При начальных проявлениях обструкции выносящего тракта правого желудочка диаметр легочной артерии равен аорте, по мере прогрессирования он уменьшается, и в итоге развивается стеноз ЛА. В результате аномальной перегрузки правых отделов сердца формируется недостаточность клапана ЛА.

Систолическая функция может оцениваться субъективно по сократимости желудочков или путем вычисления фракции выброса (конечный диастолический размер желудочка – размер желудочка в систолу)/конечный диастолический размер желудочка. Дисфункции нет, если процент

систолической функции $\geq 30\%$; умеренная дисфункция - процент систолической функции 20-30%, выраженная дисфункция, если процент систолической функции $\leq 20\%$.

Для оценки функции миокарда используется индекс производительности миокарда или Тей-индекс. Тей-индекс является единицей измерения глобальной систолической и диастолической функции миокарда (Tei C., Ling L.H., Hodge D.O., 1995). Он рассчитывается как сумма времен изоволюметрического сокращения и изоволюметрического расслабления, деленная на время выброса желудочка. Увеличение Тей-индекса более $0,35 \pm 0,05$ характерно для кардиомиопатии плода.

При развитии сердечной недостаточности у плода возникают асцит, гидроторакс, гидроперикард, а при прогрессировании генерализованный отек, что соответствует IV стадии ФФТС по классификации Р. Квинтеро.

Для оценки степени тяжести нарушений сердечно-сосудистой системы плодов при осложнениях монохориальной двойни было предложено использование различных шкал. Они объединяют параметры, отражающие основные патофизиологические процессы при ФФТС. В таблице 3 представлены данные шкалы в зависимости от используемых в них признаков кардиомиопатии.

Таблица 3

**Сравнение шкал оценки кардиомиопатии при осложнениях
монохориальной беременности.**

Патологический признак	Название шкалы			
	Stirnemann и соавт. 2010	Habli и соавт. 2008 Шкала госпиталя Cincinnati	Shah и соавт. 2008 Сердечно-сосудистый профиль	Rychik и соавт. 2007 шкала госпиталя Филадельфии
Кардиоторакальное отношение			+	+
Гипертрофия миокарда		+		+
Фракция укорочения			+	+
Индекс производительности миокарда (Тей-индекс)	+	+		
АВ-регургитация		+	+	+
АВ поток				+
Недостаточность клапана легочной артерии				+
Размер выносящего тракта				+
Венозный проток		+	+	+
Вена пуповины		+	+	+
Отёк плода		+	+	
Артерия пуповины		+	+	+

Шкала, предложенная Rychik J. с соавт. из детского госпиталя Филадельфии, преимущественно фокусируется на эхокардиографии плодов

(Rychik, J., Tian, Z., Bebbington, M. et al, 2007). Каждый параметр оценивается в зависимости от его наличия и степени выраженности. Авторами предложены четыре степени тяжести кардиомиопати при ФФТС. Такая подробная оценка требует соответствующей подготовки специалиста и достаточное количество времени. Данная шкала позволяет достоверно диагностировать кардиомиопатию, а также позволяет прогнозировать течение ФФТС (Davey B.T., Donofrio M.T., Moon-Grady A.J., Fifer C.G., Cuneo V.F., Falkensammer C.B., Szwast A.L., Rychik J., 2014).

Сердечно-сосудистый профиль, предложенный Shah с соавт. помимо изучения кровотока в артериях пуповины и отёка плода, также включает параметры кардиомегалии и индекс производительности миокарда (Shah A.D., Border W.L., Crombleholme T.M., 2008).

Шкала госпиталя Цинциннати предложенная Habli с соавт. основана на оценке недостаточности атриовентрикулярных клапанов, толщины миокарда и функции желудочков, индекса производительности миокарда (Habli M., Michelfelder E., Cnota J., 2012).

Согласно Stirnemann и соавт. наиболее чувствительным маркером нарушения функции сердечно-сосудистой системы плода является Тей-индекс (Stirnemann J.J., Nasr B., Proulx F., 2012). Наиболее ранним проявлением кардиомиопати плода при ФФТС является диастолическая дисфункция. Она, как правило, предшествует систолической, при этом правый желудочек вовлекается в патологический процесс раньше левого. По мере прогрессирования заболевания, нарушается функция клапанов, развивается их недостаточность, а затем формируется и желудочковая дисфункция, что в итоге приводит к сердечной недостаточности и гибели плода. В связи с чем, эхографическая оценка сердечно-сосудистой системы плода, при осложнениях монохориальной беременности, должна включать параметры, отражающие изменения внешнего вида сердца, состояние клапанного аппарата, сократительной функции миокарда.

Постнатальные изменения у выжившего плода-реципиента могут включать структурные аномалии сердца, такие как обструкция выходного тракта правого желудочка и нарушение сократительной функции, что требует тщательного наблюдения, а иногда и оперативного лечения после рождения.

1.5.2. Внутриутробное лечение фето-фетального трансфузионного синдрома.

После того как диагноз ФФТС подтвержден следующей задачей становится определение оптимального времени и метода лечения. На протяжении последних 20 лет во всем мире успешно выполняется внутриутробное лечение ФФТС.

Существуют различные методы внутриутробной коррекции данного патологического состояния.

К ним относятся:

- амниоредукция;
- селективный фетоцид;
- лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты (неселективная, селективная, техника Соломона).

Амниоредукция заключается в удалении избыточного количества околоплодных вод плода-реципиента и направлена в первую очередь на пролонгирование беременности. Иногда требуется многократное применение данной процедуры на протяжении беременности, так как причина развития ФФТС при данной манипуляции не устраняется.

Селективный фетоцид заключается в прекращении кровоснабжения одного из плодов посредством перевязки пуповины, биполярной или лазерной её коагуляции. Данная операция может быть выполнена при III и IV стадиях ФФТС, выраженной дискордантности веса плодов, а также при наличии врожденных пороков развития одного плода.

Патогенетически обоснованным методом лечения ФФТС является коагуляция плацентарных анастомозов, которая позволяет сделать плаценту

«дихориальной». Данный вид внутриутробной коррекции ФФТС выполняется начиная со II стадии, при сроке беременности 16–26 недель. Имеются различия в технике выполнения операции - вмешательство выполняют с различной степенью селективности (Абрамян М.А., Гладкова К.А., Костюков К.В., Тетруашвили Н.К., 2013). Техника Соломона характеризуется коагуляцией не только анастомозов, но и поверхности плаценты между анастомозами. Данная техника направлена на снижение частоты рецидивирования ФФТС и развития постоперационного синдрома анемии-полицитемии.

Таким образом, для обеспечения благоприятного исхода беременности крайне важны своевременная диагностика ФФТС и выбор правильной тактики ведения. При этом в настоящее время количество беременных с тяжелыми случаями ФФТС не сокращается, это может быть объяснено несвоевременной диагностикой и быстрым прогрессированием данного осложнения. В связи, с чем актуальным остается поиск ранних предикторов ФФТС и признаков декомпенсации состояния плодов. Также выбор метода лечения не является простой задачей, остаётся открытым вопрос применения фетоскопии и лазерной коагуляции анастомозов при I стадии ФФТС и после 26 недель беременности.

1.6. СИНДРОМ СЕЛЕКТИВНОЙ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА.

Синдром селективной задержки роста плода является одним из наиболее часто встречающихся осложнений, характерных для монохориальной многоплодной беременности, распространенность которого составляет от 10 до 25% (Gratacós E, Lewi L, Munoz B, et al. 2007). Данный синдром является одним из наиболее тяжёлых осложнений монохориальной двойни. Это связано с высоким риском внутриутробной гибели одного из плодов и/или развития неврологической заболеваемости близнецов (Gratacós E, Carreras E, Becker J, et al. 2004). Публикации последних лет указывают на связь между значительной разницей в весе близнецов при рождении и

перинатальной заболеваемостью и смертностью (D'Antonio F, Khalil A, Dias T, et al. 2013, Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Гамсахурдиа К.Г., 2015).

Термин "селективная задержка роста плода" при монохориальной беременности может применяться в случаях, когда предполагаемый вес одного из плодов менее 10-ой перцентили (Ananth CV, Vintzileos AM, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL., 1998) и/или разница между предполагаемым весом плодов более 25% (O'Brien WF, Knuppel RA, Scerbo JC, Rattan PK. 1986; Erkkola R, Ala-Mello S, Piironen O, Kero P, Sillanpää M, 1985).

Основная причина развития ССЗРП неадекватное разделение плаценты (Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al. 2008). Неравное разделение плацентарной территории часто сочетается с краевым или оболочечным отхождением пуповины от плаценты у одного из плодов. Другим фактором, в значительной степени влияющим на возникновение ССЗРП, является наличие сосудистых анастомозов в монохориальной плаценте. Плацентарные анастомозы могут частично компенсировать плацентарную недостаточность, в случае если кровь от большого близнеца поступает к плоду с задержкой роста. Однако их наличие может нести дополнительные риски для большого плода (Lewi L, Cannie M, Blickstein I, et al. 2007).

Диагностика селективной задержки роста плода основывается на выявлении отклонений биометрических параметров одного плода, ростовые показатели менее 10-ой перцентили, при проведении двух последовательных фетометрий с периодичностью 1 раз в 1 или 2 недели. Однократное измерение отображает размеры плода только в момент исследования и не может быть использовано для подтверждения ССЗРП. Споры о возможности применения при многоплодии номограмм роста плода, разработанных на основании одноплодной беременности, продолжаются в течение последних десятилетий. Исследование многоплодной беременности Esprit (Kent EM, Breathnach FM, Gillan JE, et al., 2001) показало, что формула и нормативные значения, предложенные Hadlock (Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J., 1991), до 30-32 недель, могут быть использованы для

оценки роста близнецов. После этого гестационного срока, рост плодов из двойни отклоняется от кривой, и постепенно замедляется. Вероятнее всего, это обусловлено снижением функции плаценты, так как генетический потенциал роста каждого близнеца не отличается от плодов из одноплодной беременности.

Другие авторы утверждают, что близнецы генетически имеют одинаковый потенциал роста, поэтому любое значительное расхождение фетометрических параметров плодов при монохориальной беременности, даже если вес меньшего плода превышает 10-й перцентиль, следует рассматривать как патологию (Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al. 2008). Принято считать, что различие в весе плодов более 25% является указанием на неблагоприятный исход (D'Antonio F, Khalil A, Dias T, et al. 2013). Известно, что ультразвуковая оценка веса плода, со средней ошибкой в 10-15%, является весьма ненадежной (Caravello JW, Chauhan SP, Morrison JC, et al. 1997). Поэтому, использование процента несоответствия веса плодов и отставание фето-метрических показателей менее 10 перцентили может привести к неправильной диагностике ССЗРП, при этом возможна как гипердиагностика, так и недооценка патологии. Тем не менее разница в весе близнецов более 25% не может быть проигнорирована врачом. O'Connor C. с соавт. показали, что разница окружности живота близнецов более 10%, обнаруженная в сроках беременности с 14 по 22 неделю, является наиболее точным прогностическим параметром неблагоприятного исхода (O'Connor C, McAuliffe FM, Breathnach FM, et al. 2013).

Таким образом, диагностическими критериями ССЗРП являются следующие: вес одного из плодов менее 10 перцентиль, окружность живота одного из плодов превышает окружность второго более 10% и разница предполагаемого веса близнецов больше 25%.

При оценке состояния плодов наиболее информативным является изучение кровотока в артерии пуповины. Наиболее распространенными доплерометрическими параметрами, используемыми для оценки кровотока,

являются индекс пульсации, и положительная, нулевая или реверсная кривая конечного диастолического потока (Gratacos E, Lewi L, Carreras E, et al. 2004). Известно, что у плода с задержкой роста в артерии пуповины часто обнаруживается аномальный кровоток. Обычно тяжесть состояния плода коррелирует с индексом пульсации и типом кривой конечного диастолического потока. Нулевой и реверсный конечный диастолический кровотоки возникают в результате присоединения к повышенному сопротивлению потоку крови, уменьшения сократительной активности миокарда в результате декомпенсации. Данные типы кровотока в артерии пуповины являются неблагоприятными прогностическими факторами состояния плода в сравнении с положительным конечным диастолическим потоком (Gratacos E, Carreras E, Becker J, et al. 2004). Также при монохориальной беременности осложненной ССЗРП кровоток в артерии пуповины плода с задержкой роста зависит от типа и диаметра сосудистых анастомозов. Практически всегда присутствуют артерио-артериальные анастомозы, которые влияют на спектр кровотока в пупочной артерии. Такое влияние способствует появлению уникального типа кровотока, встречающегося только при монохориальной двойне, который называют прерывистым или интермитентным. Он возникает при наличии артерио-артериального анастомоза большого диаметра и нарушении синхронности сердечных сокращений обоих плодов (Gratacos E, Lewi L, Carreras E, et al. 2004).

В настоящее время принята классификация ССЗРП на основании типа кровотока в артерии пуповины плода с задержкой роста, которая была предложена Gratacos E. и соавт. (табл. 4) (Gratacos E, Lewi L, Munoz B, et al. 2007).

Таблица 4

Характеристики различных типов ССЗРП.

Признак	I	II	III
Характеристика кровотока в артерии пуповины плода с задержкой	Положительный конечный диастолический кровоток	Нулевой или реверсный кровоток	Интермитентный кровоток
Анастомозы плаценты	Сбалансированы, и/или их число крайне мало	Сбалансированы, и/или их число крайне мало	Наличие крупного артерио-артериального анастомоза плаценты
Выраженность плацентарного несоответствия	Территория плаценты плода с задержкой роста составляет 30–40%	Плацентарная территория плода с задержкой роста крайне мала, менее 30%	Плацентарное несоответствие не выражено
Прикрепление пуповины	Боковое, краевое	Краевое, оболочечное	Близкое прикрепление пуповин плодов
Риск антенатальной гибели плода с задержкой роста	Умеренный	Высокий	Высокий
Риск неврологической патологии выжившего плода	Низкий	Умеренный	Высокий
Родоразрешение	34–35 нед.	30–32 нед.	30–32 нед.

Для I типа характерно наличие положительного конечного диастолического потока, II тип характеризуется появлением нулевого или реверсного кровотока, при III типе – прерывистый кровоток в артерии пуповины. Большинство последних публикаций, посвященных классификации ССЗРП, подтвердили, что II и III типы наиболее часто сопровождаются неблагоприятным исходом. Наличие большого артерио-артериального анастомоза при III типе объясняет высокий риск антенатальной гибели плода с задержкой роста и развития неврологической патологии выжившего плода. Не смотря на использование доплерометрических показателей кровотока в артерии пуповины и классификации, предложенной Gratacos E., исходы беременности осложненной ССЗРП могут варьировать в широком диапазоне. Поэтому в дополнение к оценке кровотока в артерии пуповины для получения полной картины состояния плода, оцениваются другие функциональные параметры. Они, аналогичны параметрам, используемым при одноплодной беременности с задержкой роста плода, и включают в себя измерение пульсационного индекса и максимальной систолической скорости в средней мозговой артерии, оценку спектра кровотока в венозном протоке, количество амниотической жидкости, движений плода, и подсчет частоты сердечных сокращений плода.

В настоящее время существует несколько вариантов тактики ведения беременности осложненной ССЗРП, в том числе длительное стационарное наблюдение, преждевременное родоразрешение, селективный фетоцид плода. При этом нет четких данных какой вариант правильный, поэтому необходимы дальнейшие исследования. Очевидно, что как только диагноз ССЗРП установлен и определена степень его тяжести, тактика ведения беременности должна быть сфокусирована на двух моментах – персонализация подхода и нацеленность на максимальную пролонгацию срока гестации.

Таким образом, при выявлении синдрома селективной задержки роста одного плода из монохориальной двойни тактика ведения беременности должна быть сфокусирована на состоянии плодов, что позволит максимально безопасно пролонгировать беременность. Необходим поиск факторов риска неблагоприятного исхода и оптимизация тактики ведения каждого конкретного случая ССЗРП.

1.7. СИНДРОМ АНЕМИИ ПОЛИЦИТЕМИИ.

Одним из осложнений монохориальной беременности вызванным однонаправленной гемотрансфузией через плацентарные анастомозы является синдром анемии-полицитемии. В его основе лежит медленная гемотрансфузия от донора к реципиенту через сосудистые анастомозы очень малого диаметра. Это приводит к развитию анемии у донора и полицитемии у реципиента. Синдром анемии-полицитемии может возникать спонтанно у 3–5% монохориальных двоен (Casanova et al., 2014; Gucciardo et al., 2010; Lopriore et al., 2009; Yokouchi et al., 2015) или как осложнение лазерной коагуляции сосудистых анастомозов при ФФТС, в данном случае частота встречаемости варьирует от 2% до 16% (Habli et al., 2009; Slaghekke, Lewi et al., 2014). Широкий диапазон встречаемости постоперационной формы САП может быть объяснен использованием различных техник коагуляции анастомозов, а также применением различных критериев диагностики САП.

Отсутствие маловодия и многоводия у плодов является важным элементом в диагностике САП. Важно отметить, что в 2–8% случаев ФФТС у донора могут быть признаки тяжелой анемии, а у реципиента полицитемия (Van Winden et al., 2015). Механизм, предотвращающий уменьшение объема амниотической жидкости у донора и появление многоводия у реципиента при САП не совсем ясен. Вероятнее всего активация гемодинамических компенсаторных механизмов опережает медленную гемотрансфузии между плодами при САП (Lopriore, Deprest et al., 2008). В то время как при ФФТС происходит массивная несбалансированная трансфузия между плодами, в сочетании с нарушенной гормональной регуляцией и быстрым

прогрессированием (van den Wijngaard et al., 2007). Возникающая при ФФТС в ответ на снижение ОЦК у плода-донора активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не характерна для САП. Интересно, что при постоперационном САП, как правило, анемия развивается у реципиента, а у донора - полицитемия (Lewi et al., 2006; Yamamoto et al., 2005). Возможное объяснение может заключаться в том, что коллоидно-осмотическое давление у бывшего реципиента сильно повышается до и сразу после коагуляции, что притягивает избыточный объём жидкости из материнского кровотока реципиенту. Этот источник увеличения объема плазмы плода с последующим образованием амниотической жидкости может задерживать развитие маловодия у бывшего реципиента, который становится донором при САП (van den Wijngaard et al. 2007).

Аntenатальная диагностика САП основана на выявлении ультразвуковых и доплерометрических нарушений. Измерение максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии является стандартом диагностики анемии у плода. При у плода-донора увеличивается МСК в СМА, что свидетельствует об анемии, а снижение скорости у плода-реципиента - полицитемии. В течение последнего десятилетия были предложены различные критерии изменения МСК в СМА для диагностики САП. Robyг с соавт. (2006) первоначально предложили использовать увеличение МСК более 1,5 МоМ у донора и снижение менее 0,8 МоМ у реципиента. Однако Slaghekke с соавт. (2010) показали, что МСК в СМА у реципиента часто находится в диапазоне 0,8 - 1,0 МоМ, и поэтому в настоящее время критерием полицитемии принято считать уменьшении МСК менее 1,0 МоМ. Этот уровень отсечки, МСК в СМА менее 1,0 и более 1,5 МоМ, характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью как для диагностики полицитемии, так и анемии, что подтверждает клиническую значимость данного теста (Slaghekke et al., 2010). Однако, высокая прогностическая ценность измерений МСК в СМА, представленная в исследовании Slaghekke et al. (2010), была выявлена у пациентов с САП. В

исследовании Fishel-Bartal соавт. (2015) значимости измерения МСК в СМА для выявления полицитемии при неосложненной монохориальной беременности выявлено не было – значения МСК у плодов с полицитемией не отличались от нормальных близнецов. Для диагностики САП авторы предложили использовать разницу значений МСК (дельта МСК) более 0,5 МоМ у плодов. По их данным была выявлена значимая корреляция дельты МСК плодов и разницы концентрации гематокрита (Fishel-Bartal et al., 2015).

В некоторых случаях САП сообщалось о дополнительных эхографических признаках. Так при спонтанном САП была обнаружена разница в толщине и эхогенности плаценты (Movva & Rijhsinghani, 2014; Stritzke et al., 2014). Это различие можно объяснить гидропическим и эхогенным характером анемичной части плаценты в отличие от полицитемической части. Другим ультразвуковым признаком, описанным при САП, является «печень в виде звездного неба» (Soundararajan & Howe, 2014). «Звездное небо» характеризуется четко идентифицированными порталными венулами (звездами) и сниженной эхогенностью паренхимы (небом), которая подчеркивает стенки порталных вен.

Поскольку ранняя и своевременная диагностика САП ассоциирована с благоприятными исходами (Rossi & Prefumo, 2014), рекомендуется рутинное (раз в две недели) доплерометрическое измерение МСК в СМА при монохориальной беременности.

Послеродовые критерии САП. В 40–63% случаях САП не выявляется антенатально, а диагностируется только после рождения (de Villiers et al., 2013). К постнатальным диагностическим критериям относятся хроническая анемия у донора и полицитемии у реципиента, и характерная ангиоархитектоника плаценты. Lewi и соавт. (2008) предложили диагностировать САП при наличии у новорожденного с анемией уровня гемоглобина менее 11 г/дл и более 20 г/дл у близнеца с полицитемией. Однако абсолютные значения концентрации гемоглобина не отражают зависимость от срока беременности. Известно, что концентрация

гемоглобина у плода линейно возрастает со сроком гестации (Jopling et al., 2009). Lopriore, Middeldorp с соавт. (2007) предложили использовать пороговые уровни, зависящие от гестационного срока, для определения анемии у донора (гемоглобин < 5-й перцентили) и полицитемии у реципиента (гематокрит > 65%). Однако на практике имелись недостатки - так требовалось использование специальных номограмм, которые отличаются друг от друга (Jopling et al., 2009). В настоящее время принято использовать разницу концентраций гемоглобина более 8 г/дл между новорожденными, что является более логичным и точным критерием САП (Lopriore et al., 2010). Разница в концентрации гемоглобина (>8 г/дл) у новорожденных иногда обнаруживается в случае острой гемотрансфузии в родах. Крайне важно отличить это состояние от САП, поскольку они требуют различного лечения. Необходимы два дополнительных критерия, чтобы провести дифференциальную диагностику. Первым является увеличение количества ретикулоцитов, измеренное у донора при САП (в результате повышенного эритропоэза из-за хронической анемии). Соотношение концентрации ретикулоцитов между близнецами более 1,7 является патогномоничным для САП (Lopriore et al., 2010). Вторым критерием постнатальной диагностики САП является наличие небольших анастомозов (диаметр < 1 мм) на поверхности плаценты (Slaghekke et al., 2010), обнаруженных при макроскопическом исследовании контрастированной плаценты (Lopriore et al., 2011). При острой фето-фетальной гемотрансфузии количество ретикулоцитов у донора обычно не изменяется. Кроме того, в отличие от САП в основе патогенеза острой фето-фетальной гемотрансфузии наличие больших АА или ВВ анастомозов с низкой резистентностью, что позволяет большому объему крови донора поступить к реципиенту (Lopriore et al., 2005). Поскольку концентрация ретикулоцитов не всегда измеряется, а исследование плаценты затруднительно, предложен новый дополнительный критерий постнатальной диагностики САП. По аналогии с различием цвета кожи близнецов при САП при рождении (донор с анемией бледен, реципиент

с полицитемией плеторичен), материнская поверхность плаценты при САП также различается по цвету. На основании этого различия Tollenaar с соавт. разработали новый быстрый и простой способ диагностики САП, который заключается в определении соотношения разницы цвета двух частей плаценты на цифровых изображениях (Tollenaar et al., 2016). Авторы обнаружили, что плаценты при САП имеют значительно более высокое соотношение ($>1,5$) по сравнению с плацентами от неосложненных монохориальных двоен. Определение чувствительности и специфичности данного метода для постнатальной диагностики САП требует дальнейших исследований на больших сериях случаев САП и без него, а также в плацентах при острой фето-фетальной трансфузии.

Классификация САП

Определение степеней тяжести САП позволяет проводить анализ исходов беременностей осложненных САП, в том числе оценить эффект лечения. Существует как антенатальная, так и постнатальная система классификации (табл. 5 и 6).

Таблица 5

Антенатальная классификация

Стадия	Эхографические характеристики
I	МСК СМА донора $>1,5$ MOM и МСК СМА реципиента $<1,0$ MOM
II	МСК СМА донора $>1,7$ MOM и МСК СМА реципиента $<0,8$ MOM
III	Признаки I и II ст. + нарушение фето-плацентраного кровотока (нулевой или реверсный кровоток в артерии пуповины, пульсация кровотока в вене пуповины, повышение пульсационного индекса или реверсный ток крови в венозном протоке)
IV	водянка плода-донора
V	внутриутробная гибель одного или обоих плодов

Таблица 6

Постнатальная классификация

Стадия	Разница концентрации гемоглобина у новорожденных, г/дл
I	>8,0
II	>11,0
III	>14,0
IV	>17,0
V	>20,0

Оптимальная тактика ведения беременности, осложненной САП в настоящее время четко не определена. Возможны несколько вариантов: выжидательная тактика, досрочное родоразрешение, внутриутробное переливание крови донору, с или без удаления объема крови у реципиента, селективный фетоцид и (повторную) фетоскопическую лазерную коагуляцию анастомозов плаценты.

Выжидательная тактика заключается в тщательном ультразвуковом мониторинге, с обязательным измерением МСК в СМА. Данный подход возможен при I и II стадиях САП. Очевидно, что в случаях быстрого прогрессирования САП следует рассмотреть возможность внутриутробного вмешательства.

Внутриутробное переливание крови донору может проводиться либо внутривенно, либо внутривентрикулярно. Внутривентрикулярное переливание по данным Herway с соавт. является предпочтительным, поскольку обеспечивает более медленное поглощение эритроцитов, предотвращая быструю трансфузию перелитой крови реципиенту (Herway et al., 2009). К сожалению, внутриутробное переливание не устраняет причину САП и лишь на время устраняет анемию донора. Кроме того, побочным эффектом данного лечения является усиление полицитемии реципиента. Roby с соавт. (2006) описали случай некроза кожи у реципиента при многократных внутриутробных переливаниях. Чтобы уменьшить этот риск рядом авторов предложена комбинированная процедура, включающая

переливание крови донору и удаление части ОЦК у реципиента. Обоснование этой терапии заключается в том, что удаление части ОЦК может снизить вязкость крови реципиента. В исследовании (Slaghekke, van den Wijngaard et al., 2015) был продемонстрирован положительный эффект от применения данной методики. Поскольку при монохориальной беременности плоды, по средством анастомозов плаценты, имеют общую систему циркуляции характеристика крови у них должна быть одинаковой, поэтому целесообразно производить переливание крови плоду с анемией, полученной от реципиента, вместо чужеродной донорской крови. Yarci с соавт. (2014) сообщили о случае САП, при котором новорожденному с анемией было успешно проведено переливание крови, полученной от реципиента. Может ли этот новый подход привести к снижению заболеваемости при САП, требует дальнейшего изучения.

Фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты является патогенетически обоснованным методом лечения САП. Данная процедура при САП сложнее, чем при ФФТС, поскольку отсутствует многоводие и маловодие, из-за чего колебание межплодовой перегородки затрудняет визуализацию сосудистого экватора (Slaghekke et al., 2010). Более того, известно, что плацентарные анастомозы при САП крайне маленькие и поэтому могут быть не визуализированы при фетоскопии (Slaghekke et al., 2010). В тоже время существует большое количество публикаций, подтверждающих возможность фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов при САП (Abdel-Sattar et al., 2014; Assaf et al., 2011; Diehl et al., 2013; Ishii et al., 2014). Slaghekke с соавт. ретроспективно сравнили различные методы ведения беременности при САП было выявлено, что лазерная коагуляция улучшает перинатальный исход. (Slaghekke, Favre et al., 2014, Tollenaar L S A, F Slaghekke, L Lewi, et al., 2020). Средний срок между постановкой диагноза и родоразрешением составил 11 недель в группе, где проводилась лазерная коагуляция, в то время как при выжидательной тактике он составил 8 недель, а при внутриутробном переливании 5. Для определения

оптимальной тактики ведения беременности и оценки преимуществ фетоскопической лазерной коагуляции при САП требуются более масштабные, рандомизированные контролируемые исследования. При выполнении лазерной коагуляции при САП рекомендуется использовать технику Соломона, которая заключается в дополнительной коагуляции плацентарной территории между анастомозами, чтобы уменьшить риск рецидива (Slaghekke, Lewi et al., 2014).

Крайне редко возможно спонтанное разрешение антенатального САП (Lopriore, Necher et al., 2008). Вероятной причиной мог быть тромбоз остаточного АВ-анастомоза.

Для выбора оптимальной тактики ведения беременности, осложненной САП рекомендуется тщательно оценить различные факторы, включая стадию САП, срок гестации и возможность выполнения различных видов внутриутробного вмешательства. I и II стадии САП возможно вести консервативно при тщательном мониторинге. В случае, если САП быстро прогрессирует до II или III стадии, следует рассмотреть возможность оперативного вмешательства. Если срок гестации менее 28 недель и возможно проведение лазерной коагуляции, она должна быть методом выбора, поскольку данная методика устраняет причину САП (Slaghekke, Favre et al., 2014). В случаях, когда выполнить лазерную коагуляцию невозможно и срок беременности более 30 недель, следует рассмотреть возможность внутриутробного переливания крови плоду донору с или без удаления части ОЦК плода реципиента.

В связи с редкостью данного осложнения выбор оптимальной тактики ведения беременности, осложненной САП представляет определенные трудности. Актуальным остается определение степени тяжести САП, при которой необходимо начинать внутриутробное лечение, а также выбор метода лечения.

1.8. СИНДРОМ ОБРАТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ.

Синдром обратной артериальной перфузии редкое осложнение монохориальной многоплодной беременности, с частотой встречаемости 1 случай на 35000 родов, характеризующееся наличием грубых пороков развития и отсутствием функционирующего сердца одного из плодов (плод с акардией), при этом его кровоснабжение обеспечивается за счет второго плода (плода-помпы). Неблагоприятный исход беременности, осложненной СОАП, наблюдается в 60 - 85 % случаев.

Патогенез данного состояния до конца не ясен. Плод с акардией развивается в условиях существования двух доминантных анастомозов в монохориальной плаценте (Vaergen N.R., 2011). По артерио-артериальному анастомозу плод-помпа перекачивает кровь плоду с акардией, а по вено-венозному она возвращается. Таким образом, плод-помпа обеспечивает кровообращение акардиального плода с противоположно направленным кровотоком. Фактически, развитие недостаточности большинства систем органов аномального плода связано с гемодинамическими нарушениями, проявляющимися тем, что к нему под небольшим давлением поступает кровь с низким содержанием кислорода (Низяева Н.В., Костюков К.В., Гладкова К.А., Куликова Г.В., Щеголев А.И., 2016).

Пренатальная диагностика СОАП основывается на выявлении монохориальной многоплодной беременности, отсутствии нормально функционирующего сердца и наличии реверсного кровотока в артерии пуповины у аномально сформированного плода по данным доплерометрии (Михайлов А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.А., Каштанова Т.А., Шлыкова А.В., Кянксеп И.В., 2018). К дополнительным признакам относят широкий спектр различных аномалий развития плода с акардией: отсутствие или недоразвитие головы, конечностей, внутренних органов, утолщение воротникового пространства, отёк мягких тканей, единственная артерия пуповины, выраженное несоответствие фетометрических параметров плодов (Костюков К.В., Павлов К.А., Дубова Е.А., Стыгар А.М., Гус А.И., Щёголев

А.И., 2012). В первом триместре беременности акардиальный плод может быть ошибочно принят за погибшего близнеца, особенно если присутствуют структуры черепа. Однако при последующих ультразвуковых исследованиях при синдроме обратной артериальной перфузии будет отмечаться рост «погибшего» плода. Дифференциальная диагностика также проводится с тератомой. В отличие от тератомы, акардиальный плод всегда имеет связь с плацентой посредством пуповины (Wu C.J., Ding D.C., Ren S.S. et al., 2008). Прогрессирование СОАП устанавливается при подтверждении увеличения размеров плода с акардией по данным динамического ультразвукового исследования и сохранении кровотока в его сосудах и пуповине.

Осложнения беременности при синдроме обратной артериальной перфузии вызваны активным ростом плода с акардией, что является отражением его чрезмерного кровоснабжения плодом-помпой. Прогрессивно нарастающий объем крови в «общей» системе циркуляции приводит к развитию кардиомиопатии, сердечной недостаточности и в финале внутриутробной гибели плода-помпы. В свою очередь многоводие, возникающее из-за полиурии, приводит к преждевременному излитию околоплодных вод и преждевременным родам.

Ключевым вопросом ведения беременности осложненной СОАП является оценка риска развития неблагоприятного исхода, лежащая в основе выбора тактики. В настоящее время продолжается дискуссия относительно того какая тактика ведения беременности предпочтительнее – консервативная или оперативная.

Moore с соавт. проанализировали исходы 49 беременностей с СОАП. Согласно полученным результатам, перинатальная смертность плода-помпы наблюдалась в 55% случаев (Moore T.R., Gale S., Benirschke K., 1990). Прогноз исхода беременности напрямую зависел от степени кровоснабжения плода с акардией. Известно, что риск развития сердечной недостаточности плода-помпы повышается при выраженном кровоснабжении и прогрессировании роста акардиального плода. Для прогнозирования

перинатальных исходов Moore с соавт. предложили использовать отношение размеров плода с акардией и плода-помпы. При отношении более 70% значительно повышается вероятность развития таких осложнений как преждевременные роды, многоводие, сердечная недостаточность плода-помпы. На основании этого некоторые авторы предлагают консервативную тактику ведения беременности с регулярным ультразвуковым мониторингом состояния плода-помпы (Weisz B, Peltz R, Chayen B, Oren M, Zalel Y, Achiron R, Lipitz S., 2004). Weisz B. с соавт. (2004) показали, что при размерах плода с акардией менее 50% размеров плода-помпы в 88% случаев исход беременности был благоприятным. Сторонники консервативного ведения не считают достаточными доказательства эффективности и безопасности раннего оперативного вмешательства. Согласно их мнению, необходима тщательная и регулярная оценка параметров состояния плода-помпы и только при появлении признаков декомпенсации сердечной деятельности и/или многоводия у плода-помпы возникает целесообразность проведения оперативного лечения.

Существует другая тактика ведения беременности, осложненной СОАП – раннее внутриутробное вмешательство, которое выполняется «профилактически» до появления осложнений. Имеются данные о том, что в трети случаев СОАП плод-помпа при выжидательной тактике ведения погибает до 18 недель беременности, без каких-либо предикторов, указывающих на неблагоприятный исход (Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, et al., 2010). По данным других авторов, гибель плода-помпы до 16 недель беременности, при выявлении СОАП в первом триместре, составляла от 83 до 100% (Scheier M, Molina FS., 2012; Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B., 2013). Результаты раннего внутриутробного вмешательства являются многообещающими – выживаемость плода-помпы достигает 80% (Berg C, Holst D, Mallmann MR, Gottschalk I, Gembruch U, Geipel A., 2014).

Таким образом, из-за невозможности прогнозирования осложнений

СОАП, случаев гибели плода-помпы без признаков его декомпенсации и технических трудностей позднего оперативного вмешательства, большинство исследователей выступают за профилактическое внутриутробное лечение в 16-20 недель (Hecher K, Lewi L, Gratac'os E, Huber A, Ville Y, Deprest J., 2006).

С целью улучшения перинатальных исходов беременности, осложненной СОАП, предпринимаются различные внутриутробные вмешательства, направленные на прекращение кровоснабжения плода с акардией. Интерстициальная лазерная коагуляция сосудов плода с акардией, выполняемая под контролем эхографии, является наиболее часто применяемой методикой. К её преимуществам можно отнести малую инвазивность, по сравнению с высокочастотной аблацией и фетоскопическим доступом, и возможность выполнения на ранних сроках беременности (O'Donoghue K, Barigye O, Pasquini L, Chappell L, Wimalasundera RC, Fisk NM., 2008). На основании метаанализа 10 исследований, в которых изучен 51 случай интерстициальной лазерной коагуляции сосудов плода с акардией, установлено, что благоприятный исход для плода-помпы наблюдался в 80%, а преждевременные роды до 32 недель имели место лишь в 11%. По данным этого мета-анализа результаты были несколько лучше, если лечение проводилось до 16 недель. В 18 случаях, когда лечение было проведено до 16 недель беременности, выживаемость плода-помпы составила 88,9% (16 из 18), а частота преждевременных родов – 11,1% (Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B., 2013).

В настоящее время остается нерешенным вопрос о том, следует ли выполнять внутриутробное вмешательство всем пациентам с СОАП, так как операция не лишена рисков – гибели плода-помпы и прерывания беременности. С другой стороны, при отсутствии выраженного кровоснабжения и роста плода с акардией возможна консервативная тактика ведения беременности. В связи с этим является актуальным проведение исследования, направленного на определение оптимальной тактики ведения

монохориальной многоплодной беременности, осложненной СОАП, и определению четких показаний к проведению оперативного лечения в антенатальном периоде.

Таким образом, при многоплодной беременности отмечается высокая частота преждевременных родов, перинатальной заболеваемости и смертности. Особенно тяжело протекает монохориальная многоплодная беременность, нередко сопровождающаяся специфическими осложнениями – ФФТС, САП, ССЗРП и СОАП, которые требуют дальнейшего совершенствования диагностики, а также оптимизации тактики ведения беременности и методов внутриутробного лечения.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Характеристика основных групп исследования.

Проведено ретроспективное исследование 409 беременных и 624 новорожденных, которые находились под наблюдением и были родоразрешены на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2012-2019 годах.

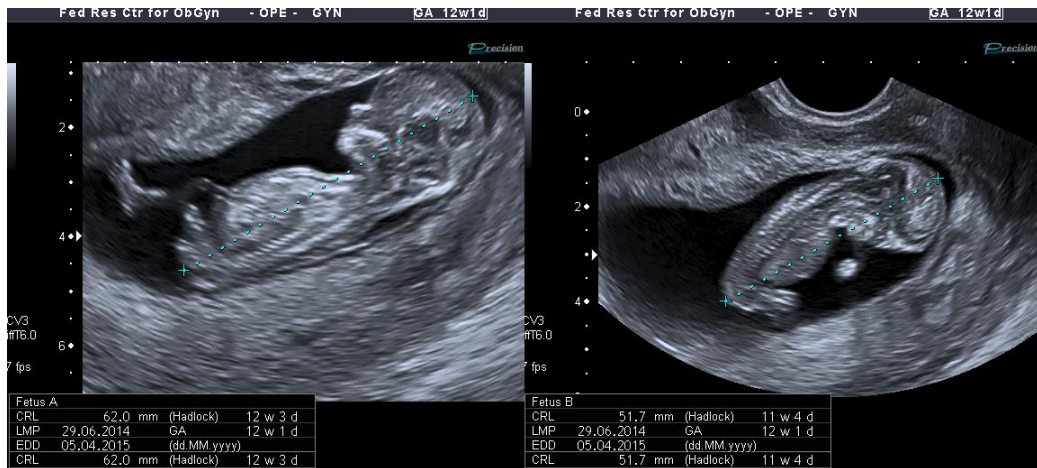
Критерии включения: неосложненная монохориальная диамниотическая двойня; монохориальная диамниотическая двойня осложненная фето-фетальным трансфузионным синдромом, синдром анемии-полицитемии, синдромом селективной задержки роста одного из плодов; монохориальная многоплодная беременность, осложненная синдромом обратной артериальной перфузии.

Критерии исключения: невозможность установить тип хориальности и/или амниальности, наличие генетических аномалий у одного или обоих плодов.

Эхографическое исследование во время беременности проводилось на ультразвуковом сканере Voluson E8 Expert (GE MedicalSystems, Zipf, Австрия).

Срок беременности рассчитывался на основании первого дня последней менструации или КТР большего плода, измеренного в 10-14 недель беременности (рис. 1).

Рисунок 1. Измерение КТР плодов.



Определение типа хориальности и амниальности при многоплодии производилось до 14 недель беременности на основании эхографической оценки. Подтверждением монохориальной диамниотической двойни являлось наличие одного плодного яйца (одного хориона), содержащего два живых плода (рис. 2) и два амниона (наличие Т-признака) (рис. 3).

Рисунок 2. Одно плодное яйцо, содержащее два эмбриона.

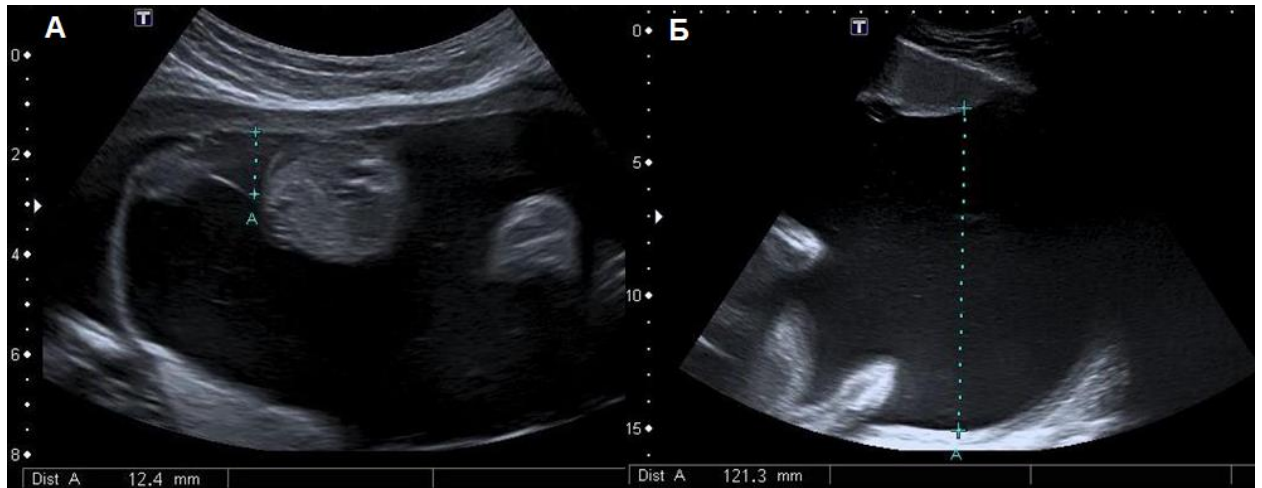


Рисунок 3. Т-признак.



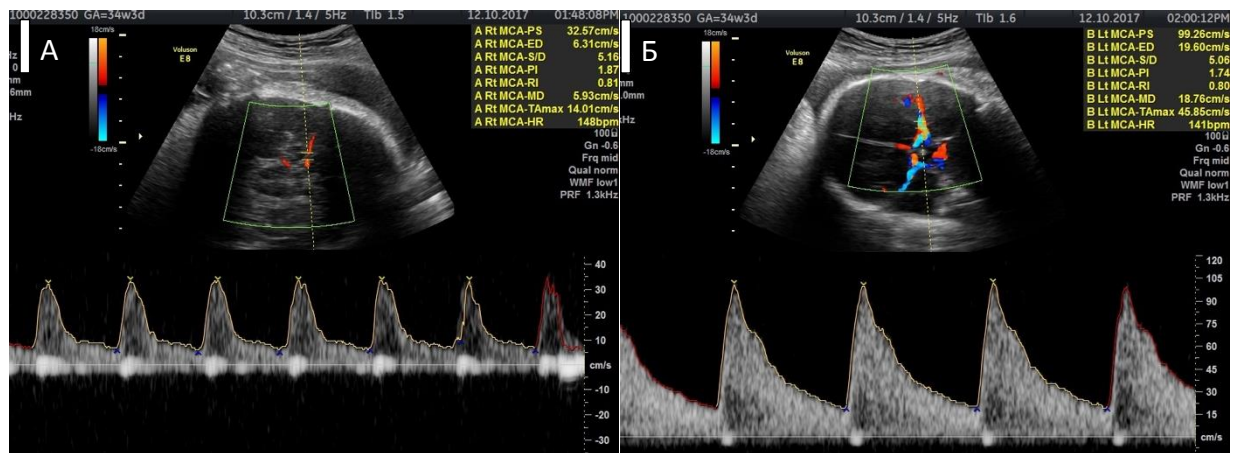
Диагностика ФФТС основывалась на следующих эхографических критериях - выявлении маловодия у плода-донора (МВК менее 2см) и многоводия у плода-реципиента (МВК более 8-10см) (рис. 4).

Рисунок 4. Диагностика ФФТС: А – маловодие, МВК 12 мм, Б – многоводие, МВК 121 мм.



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 (рис. 5).

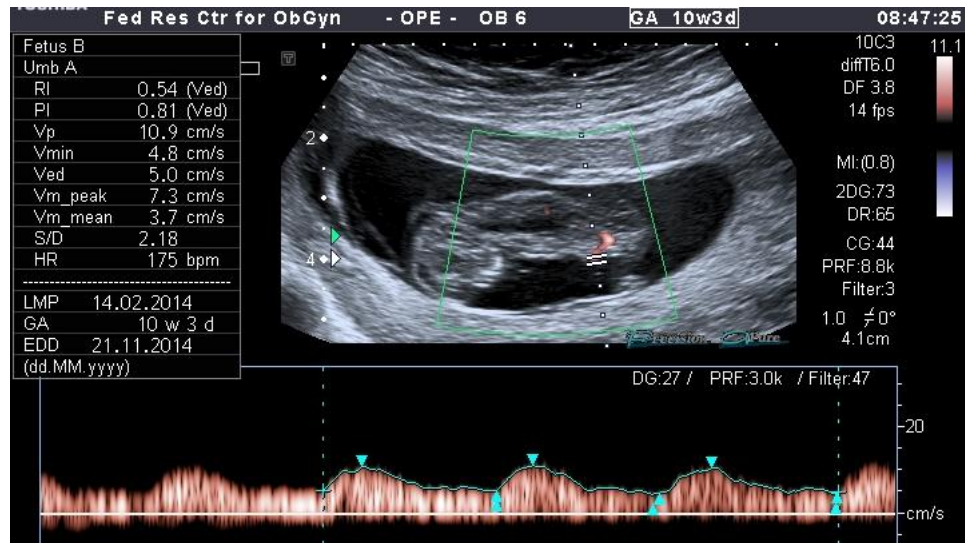
Рисунок 5. Диагностика САП: А – полицитемия (МСК 32,6 см/сек), Б – анемия (МСК 99,3 см/сек).



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 (рис. 6).

Рисунок 6. Диагностика СОАП.



Диагностика ССЗРП основывалась на следующих критериях: вес одного из плодов менее 10 перцентиль (рис. 7) и/или окружность живота одного из плодов превышает окружность второго более 10% (рис. 8) и/или разница предполагаемого веса близнецов больше 25% (рис. 9) при проведении двух последовательных УЗ-исследований с периодичностью 1 раз в 1 или 2 недели.

Рисунок 7. Предполагаемый вес плода В менее 10 перцентиль.

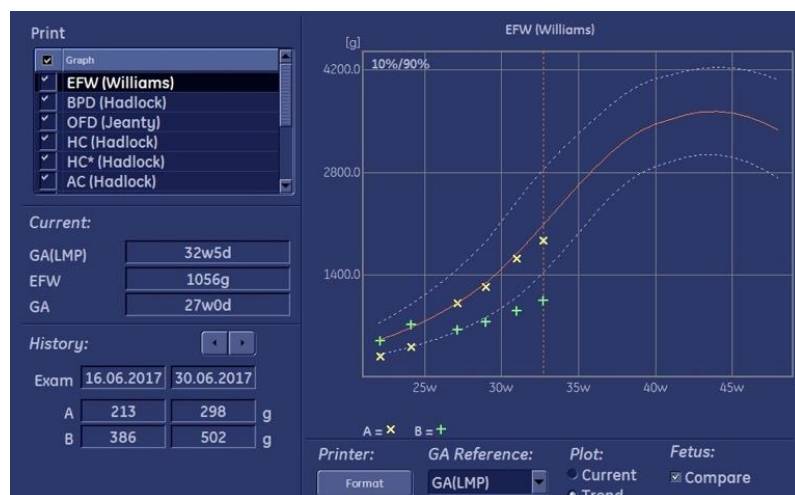


Рисунок 8. Различие окружностей животов плодов.

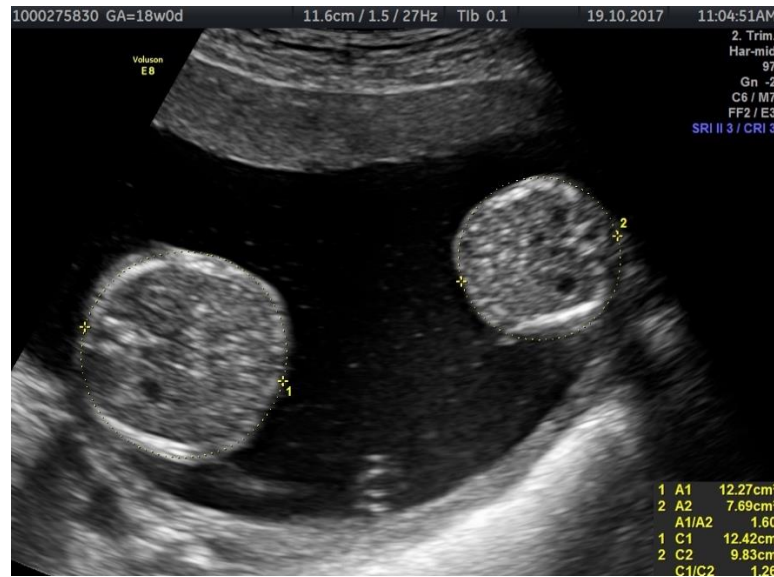


Рисунок 9. Дискордантность предполагаемого веса плодов 44%.

Fetus Compare	A	B
AUA	32w0d	28w4d
EDD(AUA)	07.11.2017	01.12.2017
EFW (Hadlock)	1870g	1056g
EFW Ratio	100%	56%
EFW Discordance	0%	44%
BPD (Hadlock)	8.10cm	7.39cm
OFD (HC)	9.89cm	9.57cm
OFD (Jeanty)	9.73cm	9.41cm
HC (Hadlock)	28.57cm	26.99cm
HC* (Hadlock)	28.04cm	26.49cm
AC (Hadlock)	27.47cm	22.15cm
FL (Hadlock)	6.31cm	5.11cm
HL (Jeanty)	5.41cm	4.42cm
Cereb (Hill)	4.12cm	3.72cm

Для расчета процента дискордантности веса плодов и новорожденных применялась следующая формула:

$$\text{Процент дискордантности} = \frac{(A-B) \times 100}{A}$$

где А – вес большего плода, В – меньшего.

В зависимости от наличия специфических осложнений монохориального многоплодия все пациенты были разделены на группы:

Первая включала 100 беременных с неосложненной монохориальной диамниотической двойней и 199 новорожденных.

Вторая включала 153 беременных с монохориальной диамниотической двойней осложненной ФФТС и 195 новорожденных.

Третья включала 10 беременных с монохориальной диамниотической двойней, осложненной САП и 18 новорожденных.

Четвертая включала 50 беременных с монохориальной многоплодной беременностью осложненной СОАП и 35 новорожденных.

Пятая включала 96 беременных с монохориальной диамниотической двойней осложненной ССЗРП и 177 новорожденных.

Оценка течения беременности проводилась на основании данных о частоте антенатальной гибели одного или обоих плодов, о типе родоразрешения (экстренное, плановое) и показаниях к родоразрешению (плодовые, материнские).

Оценка неонатальных исходов включала гестационный возраст при рождении, массу тела новорожденных, состояние новорожденных по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах, частоту госпитализации и продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии новорожденных, неонатальную заболеваемость и раннюю неонатальную смертность. Долгосрочные исходы у выписанных из стационара пациентов в ходе данного исследования не оценивались.

2.2. Выявление ранних эхографических предикторов осложнений монохориальной многоплодной беременности

Проведено ретроспективное когортное исследование 143 беременных с монохориальной диамниотической двойней, которым выполнялось эхографическое исследование в сроке 11-14 недель и последующее наблюдение беременности на базе отделения ультразвуковой и функциональной диагностики Центра.

Критерии включения: прогрессирующая беременность монохориальной диамниотической двойней в сроках беременности 11 недель – 13 недель 6 дней.

Критерии исключения: неразвивающаяся беременность, пороки развития одного или обоих плодов, отсутствие возможности определить тип хориальности и/или амниальности.

В исследование включены 134 беременные монохориальной диамниотической двойней, 9 случаев исключены из-за саморедукции эмбрионов до 11 недель беременности.

Исследование проводилось на ультразвуковом сканере Voluson E8 Expert (GE MedicalSystems, Zipf, Австрия). Оценивались следующие эхографические параметры:

Дискордантность КТР плодов выражалась в % и определялась по следующей формуле – разница КТР плодов, деленная на КТР большего плода. Значимой дискордантность считалась в случае, если она превышала 10% (рис. 10).

Дискордантность ОЖ плодов выражалась в % и определялась по следующей формуле – разница значений ОЖ плодов, деленная на значение ОЖ большего плода. Значимой дискордантность считалась в случае, если она превышала 10% (рис. 11).

Измерение ТВП плодов (рис. 12), кровотока в венозном протоке (рис. 13) и других параметров скрининга I триместра проводилось в сроке беременности 11–13 недель 6 дней согласно рекомендациям международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG) или фонда медицины плода (FMF).

Рисунок 10. Измерение копчико-теменных размеров плодов, разница КТР более 10 мм.



Рисунок 11. Измерение окружности животов плодов. Дискордантность ОЖ более 10 мм.

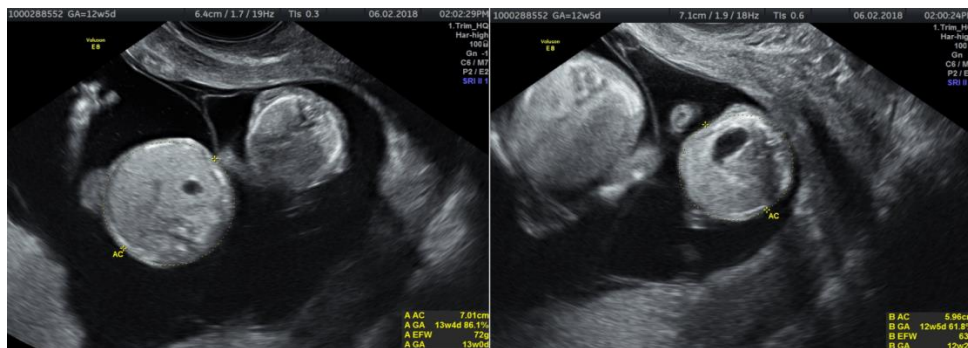


Рисунок 12. Измерение толщины воротникового пространства плодов - ТВП 1 плода более 2,5 мм, ТВП 2 плода в норме.

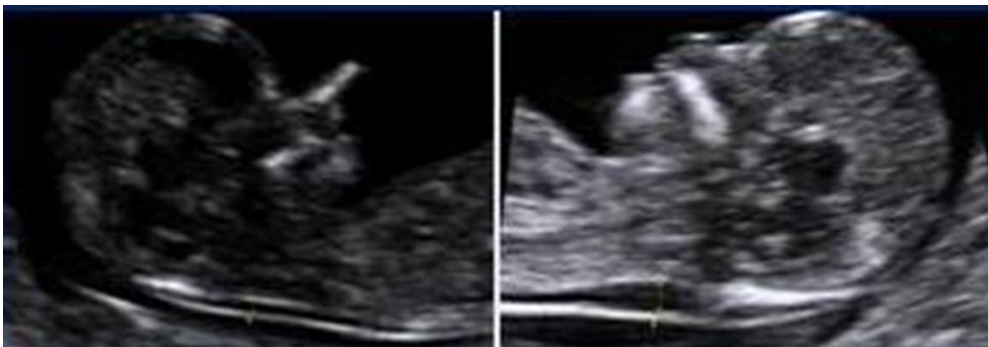
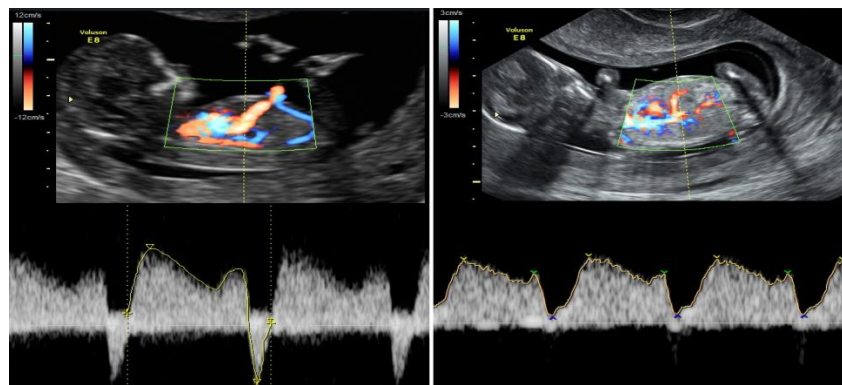


Рисунок 13. Измерение кровотока в венозном протоке плодов.



В соответствии с исходом беременности были сформированы 4 группы:

I группа – 81 пациентка с нормально протекающей беременностью монохориальной двойней;

II группа – 35 пациенток, у которых беременность осложнилась ФФТС;

III группа – 12 беременных с ССЗРП;

IV группа – 6 случаев неразвивающейся беременности в сроках 14-21 недель гестации.

Критерии неразвивающейся беременности – самопроизвольное прекращение сердечной деятельности одного или обоих плодов, при отсутствии признаков ФФТС или ССЗРП.

2.3. Изучение особенностей роста плодов при нормальном течении монохориальной двойни на основе разработки специальных нормативных шкал и влияния разных типов ССЗРП на перинатальные исходы.

2.3.1. Пренатальная оценка роста плодов при многоплодной беременности в зависимости от типа плацентации

Проведено ретроспективное когортное исследование 578 неосложненных многоплодных беременностей – 128 с монохориальной диамниотической двойней и 450 с дихориальной диамниотической двойней, родоразрешенных после 34 недель, которым выполнялись эхографические исследования на протяжении беременности на базе отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Критерии включения: прогрессирующая беременность двойней – монохориальной диамниотической и дихориальной диамниотической в сроках беременности с 16 до 37 недель.

Критерии исключения: неразвивающаяся беременность одного из плодов, пороки развития одного или обоих плодов, специфические осложнения монохориальной двойни – ФФТС, ССЗРП, САП и СОАП.

В исследование включено 1156 плодов, которым было выполнено 5286 фетометрических исследований.

Предполагаемый вес плодов рассчитывался на основании стандартных эхографических параметров: лобно-затылочного и бипариетального размеров головки, окружности живота и длины бедра, при помощи формулы Hadlock FP и соавт. (Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J., 1991).

2.3.2. Перинатальные исходы при монохориальной многоплодной беременности осложненной ССЗРП

Проведено ретроспективное исследование 196 беременных и 376 новорожденных, которые находились под наблюдением и были родоразрешены на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2014-2019 годах.

Критерий включения: неосложненная беременность монохориальной диамниотической двойней, монохориальная диамниотическая двойня осложненная ССЗРП.

Критерии исключения: монохориальная моноамниотическая двойня, дихориальная диамниотическая двойня, многоплодная беременность высшего порядка (тройни, четверни), неизвестная хориальность, генетические аномалии у одного или обоих плодов, фето-фетальный трансфузионный синдром, синдром анемии-полицитемии и синдром обратной артериальной перфузии при монохориальной двойне.

Пациенты были разделены на две группы: первая (контрольная) включала 100 беременных монохориальной диамниотической двойней с симметричным ростом плодов; вторая (основная) – 96 беременных монохориальной диамниотической двойней, осложненной ССЗРП. Согласно классификации предложенной Е. Gratacos с соавт. (2007), основная группа

была разделена на три подгруппы в зависимости от типа ССЗРП. В основу классификации ССЗРП положены изменения кровотока в артерии пуповины плода с задержкой роста. Выделяют три типа кривых кровотока в зависимости от изменений диастолического компонента: для I типа характерно наличие диастолического компонента (рис. 14), II типа – нулевой или реверсный кровоток (рис. 15) и III типа – интермитентный кровоток (рис. 16).

Рисунок 14. Импульсно-волновая доплерография. Спектр кровотока при I типе ССЗРП - положительный диастолический компонент.

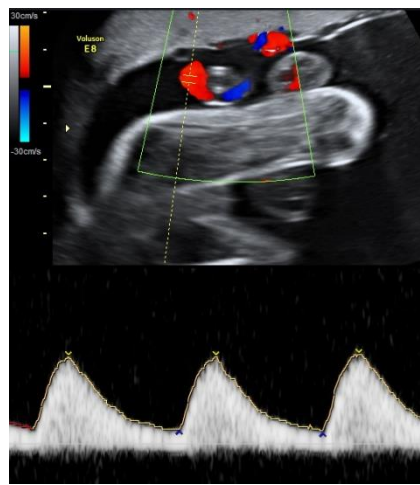


Рисунок 15. Импульсно-волновая доплерография. Спектр кровотока при II типе ССЗРП – А - нулевой и Б - реверсный кровоток.

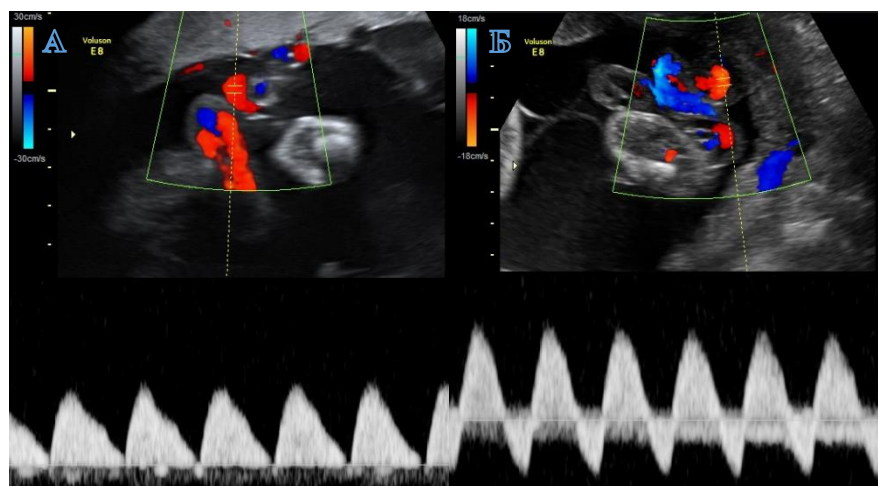
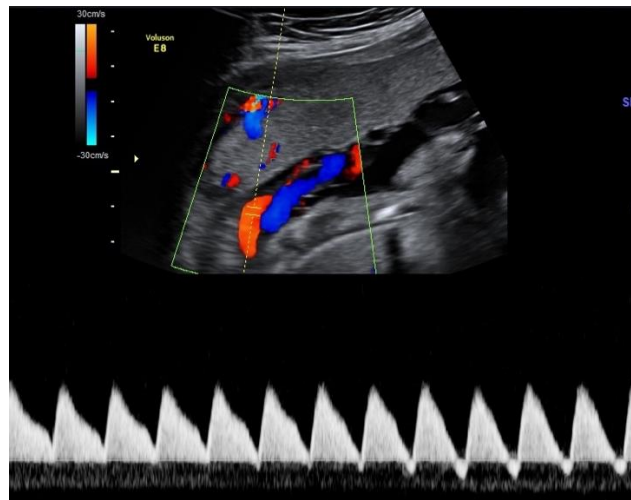


Рисунок 16. Импульсно-волновая доплерография. Спектр кровотока при III типе ССЗРП – интермитентный.



Оценка течения беременности проводилась на основании данных о частоте внутриутробной гибели одного или обоих плодов, о типе родоразрешения (экстренное, плановое), показаниях к родоразрешению (плодовые, материнские).

Оценка неонатальных исходов включала гестационный возраст при рождении, вес при рождении, состояние новорожденных по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах, частоту госпитализация и продолжительность пребывания в ОРИТН, возникновение дыхательных расстройств, поражение ЦНС и других систем, раннюю неонатальную смертность. Долгосрочные исходы у выписанных из стационара пациентов в ходе данного исследования не оценивались.

2.4. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного при ФФТС

Проспективное исследование 145 беременных монохориальной диамниотической двойней, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом, которые проходили обследование, лечение и родоразрешение на базе отделений Центра.

Критерии включения: монохориальная диамниотическая двойня, осложненная ФФТС.

Критерии исключения: неразвивающаяся беременность, пороки развития одного или обоих плодов, отсутствие возможности определить тип хориальности и амниальности.

Было сформировано 2 группы: I группа – беременные женщины с ФФТС I-II стадией Quintero (N=100), II группа – с ФФТС III-IV стадией Quintero (N=45).

В группах проводилась комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы плодов, включавшая экспертную эхокардиографию плодов и определение уровня NTproBNP в амниотической жидкости плода реципиента.

Эхокардиография плодов проводилась с помощью ультразвуковой системы Voluson E8 (GE MedicalSystems, Zipf, Австрия) в сроках беременности 16-26 недель.

Эхокардиография включала исследование следующих параметров:

- *Толщины стенки миокарда желудочков (Гипертрофии миокарда)*

Гипертрофия миокарда желудочков определялась путем измерения его толщины (рис. 17). Гипертрофия присутствовала, если толщина стенок желудочков или перегородка превышала два стандартных отклонения от ожидаемого среднего значения для гестационного возраста.

Рисунок 17. Гипертрофия миокарда желудочков.



- *Выраженности кардиомегалии.*

Кардиомегалия плода считалась умеренной при кардиоторакальном соотношении (КТИ) $> 1/3$, но $< 50\%$; выраженной – при КТИ $\geq 50\%$ (рис. 18)

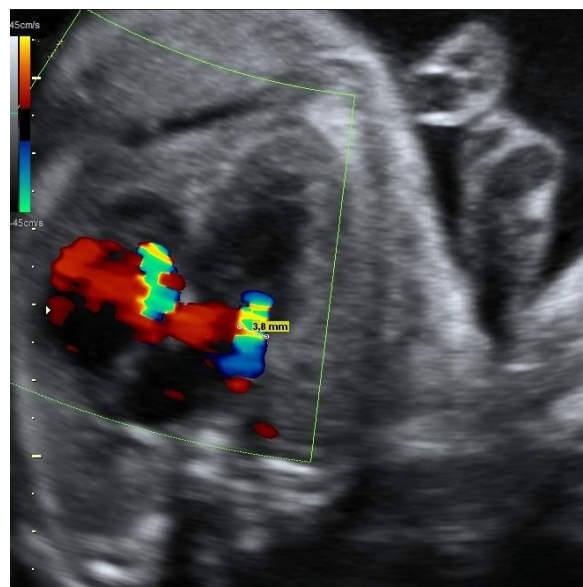
Рисунок 18. Кардиомегалия.



- *Состояния клапанного аппарата.*

Недостаточность клапанов считалась умеренной, когда ширина регургитационного потока не превышала 25% площади предсердия; выраженной - при ширине потока $>25\%$ площади предсердия (рис. 19)

Рисунок 19. Цветовая доплерография. Недостаточность атриовентрикулярных клапанов – реверсный поток.



- *Венозной гемодинамики.*

Венозный проток оценивался на поперечном или сагиттальном срезе брюшной полости плода с помощью цветного доплеровского картирования. При перегрузке правых отделов сердца регистрируется аномальный кровоток в венозном протоке – его снижение (повышение ПИ более 95 перцентили), а впоследствии появление нулевого и реверсного типа кривой. Оценка кривой классифицировалась как нормальная при положительной А-волне или аномальной при, отсутствующей или отрицательной А-волне (рис. 20). Также при прогрессировании кардиомиопатии определяется пульсирующий спектр кровотока в вене пуповины (рис. 21).

Рисунок 20. Импульсно-волновая доплерография. 1- нормальный спектр кровотока, 2 – «нулевой» спектр, 3 - реверсная А-волна венозного протока.

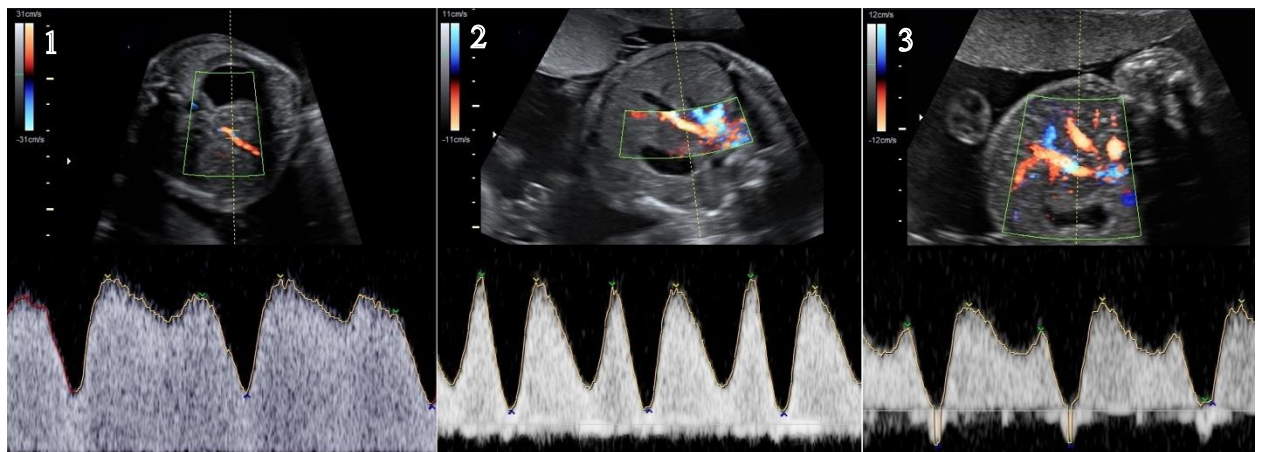
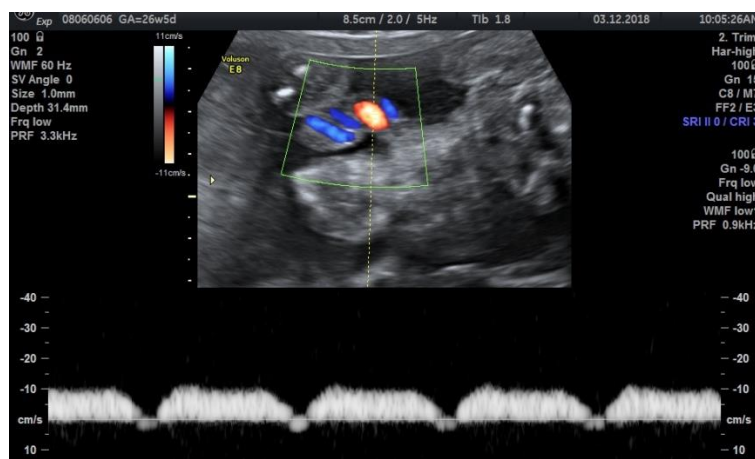


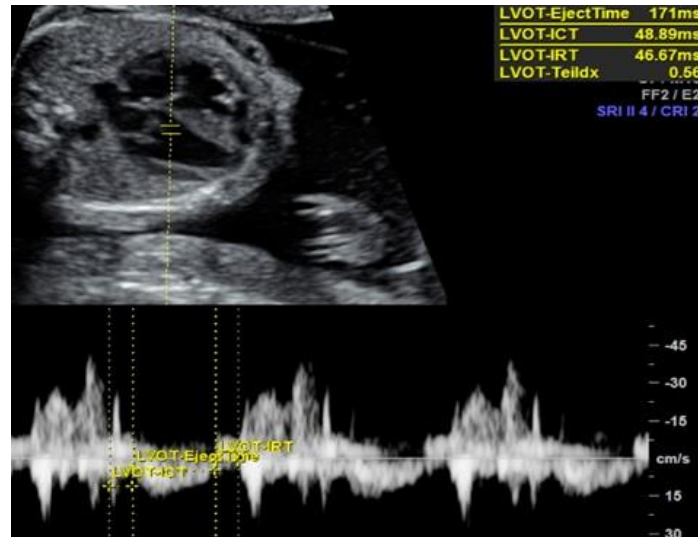
Рисунок 21. Импульсно-волновая доплерография. Пульсирующий спектр кровотока в вене пуповины.



- *Функции миокарда.*

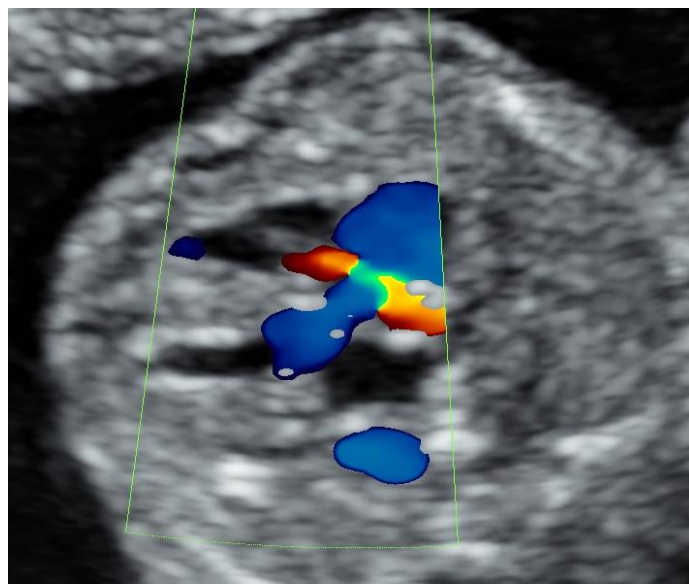
Для оценки функции миокарда использовался индекс производительности миокарда или Тей-индекс (рис. 22). Увеличение Тей-индекса более $0,35 \pm 0,05$, считалось признаком кардиомиопатии.

Рисунок 22. Импульсно-волновая доплерография. Расчёт Тей-индекса.



- *Выявление врожденных пороков сердца, возникающих вследствие ФФТС (рис. 23).*

Рисунок 23. Цветовая доплерография. Стеноз выносящего тракта правого желудочка (ствола легочной артерии).



Диагностическими критериями кардиомиопатии плода и новорожденного являлись такие изменения сердечно-сосудистой системы как гипертрофия миокарда, кардиомегалия, недостаточность АВ-клапанов,

венозной гемодинамики (нулевая или реверсная А-волна венозного протока, пульсация вены пуповины), производительности миокарда (Гей-индекс более 0,35) и наличие обструкции выносящего тракта правого желудочка.

Образцы амниотической жидкости, используемые для анализа, были получены в ходе проведения оперативного лечения ФФТС, сразу после введения троакара в амниотическую полость плода реципиента. Образцы амниотической жидкости центрифугировали при 2000g в течение 15 минут. Аликвотированные образцы хранили при температуре -20°C. Определение уровня NTproBNP в амниотической жидкости проводили иммунохемилюминесцентным методом (CLIA - «Immulite2000 NT-proBNP», «Siemens Healthcare Diagnostics Inc.» (США)) в клинко-диагностической лаборатории Центра. Предел обнаружения (аналитическая чувствительность) для данного метода составляет 10 пг/мл.

2.5. Влияние особенностей строения монохориальной плаценты на развитие специфических осложнений беременности

Проведено проспективное исследование 150 монохориальных плацент.

Критериями включения в исследование являлись: монохориальная диамниотическая многоплодная беременность двойней в сроке от 20 до 38 недель.

Критерии исключения - невозможность оценки плаценты, из-за ее повреждения во время родоразрешения.

В зависимости от течения беременности плаценты были разделены на 3 группы:

В первую группу включены 73 плаценты с неосложненным течением беременности.

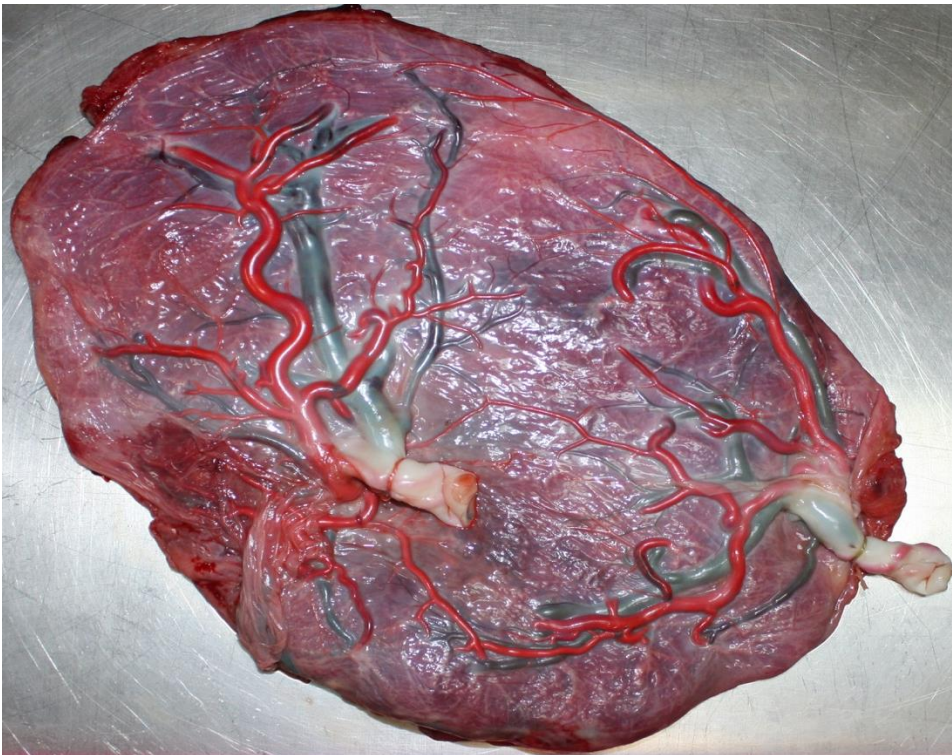
Во вторую - 44 плаценты при беременности осложненной ФФТС.

В третью группу включены 33 плаценты от пациенток с беременностью осложненной ССЗРП.

Проводилось визуальное макроскопическое исследование каждой плаценты, включающее оценку места отхождения пуповин каждого из плодов, расстояние между пуповинами, ангиоархитектоники плацент (тип и количество анастомозов), процентное соотношение плацентарных территорий. Выполнялась цифровая фотосъемка плацент и архивирование фотоснимков.

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 (рис. 24).

Рисунок 24. Монохориальная плацента. Сосуды контрастированы.

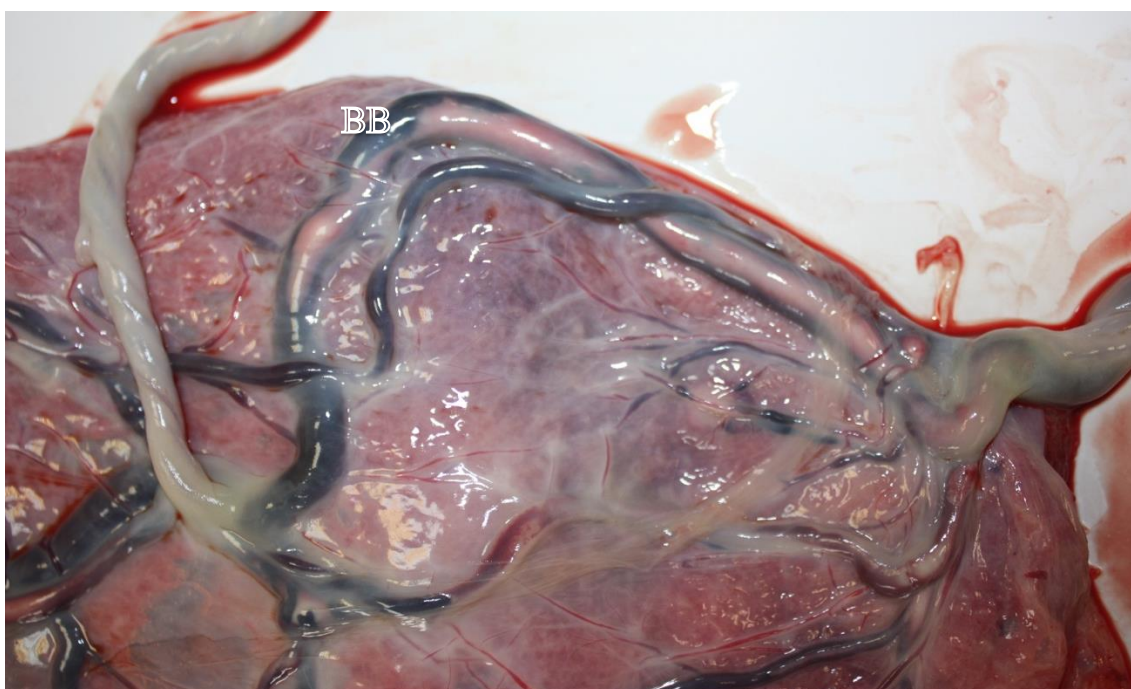


Оценивалось количество и размеры и типы плацентарных анастомозов (рис. 25, 26)

Рисунок 25. Монохориальная плацента. Плацентарные анастомозы разных типов.

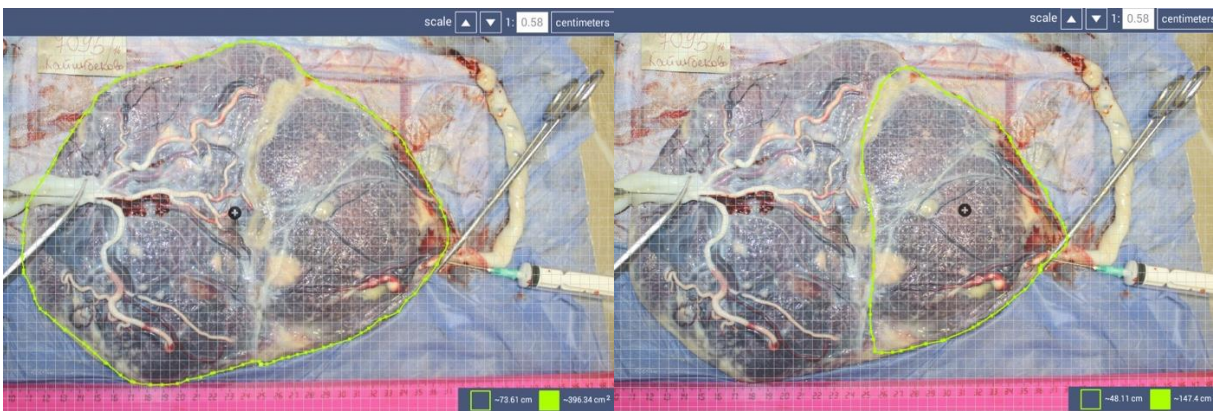


Рисунок 26. Монохориальная плацента. Крупный вено-венозный плацентарный анастомоз.



Исследование цифровых фотоснимков плацент производилось с помощью программного обеспечения Image J (Национальный институт здоровья, США) и Sketchandcalc (Sketchandcalc™, ft², США). Изучение каждого фотоснимка включало в себя определение процентного отношения плацентарной территории каждого плода, места отхождения пуповин (центральное, боковое, краевое и оболочечное), расстояние между двумя пуповинами, а также тип и количество анастомозов (рис. 27).

Рисунок 27. Рассчёт плацентарной территории плодов в программе Sketchandcalc.



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.

2.6. Сравнение различных методов антенатального лечения ФФТС и тактики ведения беременности осложненной СОАП

2.6.1. Сравнение эффективности различных методов антенатального лечения ФФТС.

Проведено проспективное исследование течения беременности 253 пациенток с монохориальной диамниотической двойней, которые находились под наблюдением и были родоразрешены на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2014-2019 годах.

Критерий включения: неосложненная беременность монохориальной диамниотической двойней, монохориальная диамниотическая двойня осложненная ФФТС.

Критерии исключения: монохориальная моноамниотическая двойня, дихориальная диамниотическая двойня, многоплодная беременность высшего порядка (тройни, четверни), неизвестная хориальность, генетические аномалии у одного или обоих плодов, синдром обратной артериальной перфузии при монохориальной двойне.

Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома основывалась на выявлении маловодия у плода-донора (МВК менее 2см) и многоводия у плода-реципиента (МВК более 8-10см). Оценка степени тяжести ФФТС проводилась на основании эхографических маркёров, представленных на рисунках 28 - 31, согласно классификации предложенной R. Quintero с соавт. (Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al, 1999).

Рисунок 28. I стадия ФФТС: А – маловодие у плода-донора, МВК 12 мм, Б – многоводие у плода-реципиента, МВК 121 мм.



Рисунок 29. II стадия ФФТС: А – мочевой пузырь у реципиента определяется, Б – мочевой пузырь у донора не определяется.

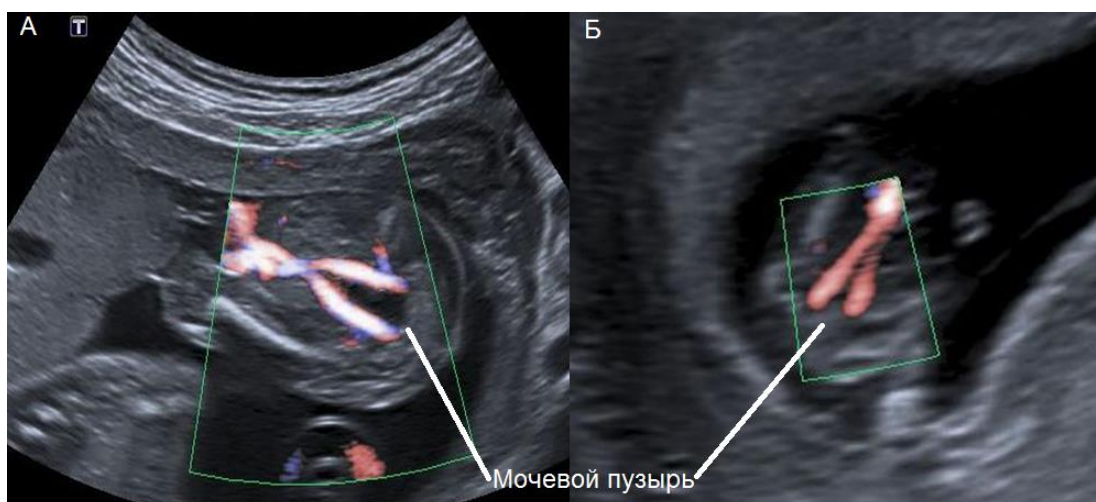


Рисунок 30. III стадия ФФТС: А – Реверсный кровоток в артерии пуповины. Б - Реверсная А-волна в венозном протоке.

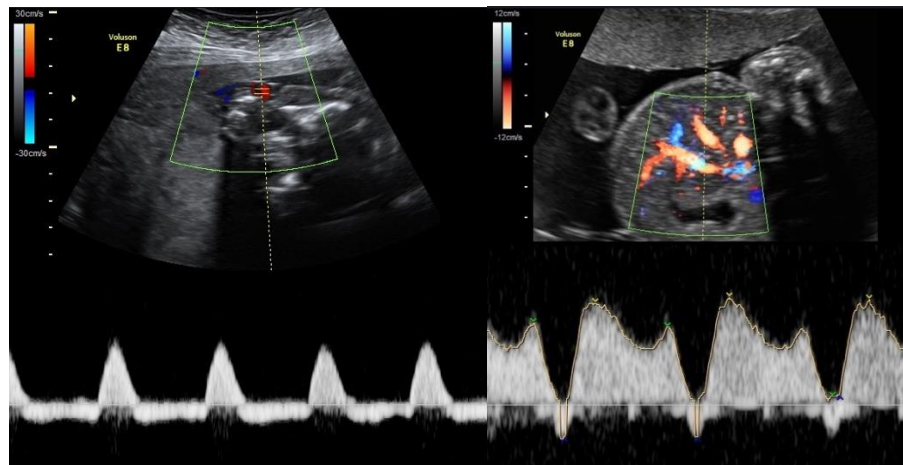
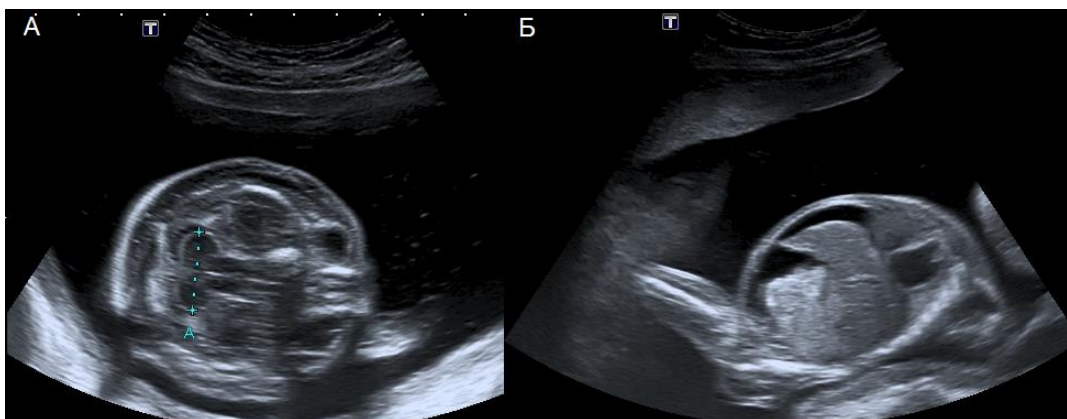


Рисунок 31. IV стадия ФФТС: А – Отёк мягких тканей головы, Б – Асцит и гидроперикард.



Все пациенты были разделены на две группы: первая (контрольная) включала 100 беременных неосложненной монохориальной диамниотической двойней; вторая (основная) – 153 беременных монохориальной диамниотической двойней, осложненной ФФТС. В зависимости от тактики ведения беременности осложненной ФФТС были сформированы три подгруппы: в 1 подгруппу вошли 126 пациенток, которым проводилась фетоскопия и лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты, во 2 подгруппу – 11 пациенток, которым выполнялись серийные амниоредукции, и 3 подгруппу составили 16 беременных с естественным течением ФФТС, т.е. внутриутробное лечение не проводилось. Выбор тактики ведения беременности, осложненной ФФТС, зависел от срока

поступления в Центр, стадии ФФТС и технической возможности выполнения оперативного лечения.

Фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты выполнена 126 беременным в сроках от 16 до 26 недель.

Методика выполнения фетоскопии и лазерной коагуляции анастомозов включала трансабдоминальный доступ под ультразвуковым контролем в амниотическую полость плода-реципиента. Вмешательство обычно проводилось под местной анестезией, в некоторых случаях дополнялось введением седативных средств. Место введения троакара выбиралось напротив предполагаемого сосудистого экватора, чтобы обеспечить оптимальный обзор анастомозов. В случаях локализации плаценты на передней стенке матки доступ обычно располагался на латеральной поверхности передней брюшной стенки справа или слева. Для обеспечения оптимальной видимости «передней» плаценты использовался фетоскоп с 30-ти градусным углом обзора и встроенным подъёмником типа Альбаран, для сгибания кончика световода. Во время выполнения фетоскопии ориентирами для поиска сосудистого экватора являлись - линия межплодовой перегородки на поверхности плаценты и место отхождения пуповины реципиента и донора. Сосуды, пересекающие линию межплодовой перегородки, исследовались в обоих направлениях с целью поиска места анастомозирования. Обычно сосудистый экватор располагался в амниотической полости реципиента, но иногда он мог заходить под межплодовую перегородку и некоторые анастомозы могли располагаться на территории донора. В этих случаях лазерная коагуляция проводилась через амниотическую оболочку. Поскольку артерии почти всегда пересекают вены и переносят, обеднённую кислородом, кровь, они выглядят темнее, чем ярко-красные вены, таким образом вовремя фетоскопии возможно определить направление кровотока в сосудах. В ряде случаев визуализация вовремя фетоскопии была затруднена, вследствие окрашивания кровью амниотической жидкости из-за предшествующих внутриматочных

вмешательств (диагностического амниоцентеза, амниоредукции), отслойки плаценты или ранения сосудов стенки матки при введении фетоскопа. В этих случаях проводилась замена околоплодных вод, по средством чередования амниоредукций и амниоинфузий подогретого до 37-38⁰ С физиологического раствора, до достижения оптимальной визуализации. Для лазерной коагуляции использовался иттрий-неодимовый лазер Dornier Medilas Fibertom 8100 (Dornier MedTech, Германия). Мощность лазерной энергии в режиме бесконтактной коагуляции не превышала 40 Вт. Операция завершалась амниоредукцией многоводия, возникающего у реципиента, до нормального количества околоплодных вод – МВК 5-7 см.

Серийные амниоредукции были выполнены 11 пациенткам. Операция выполнялась под местной анестезией и под непрерывным ультразвуковым контролем. Методика операции заключается в пункции передней брюшной стенки, стенки матки иглой 18-20G 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.

Оценка антенатального течения беременности проводилась на основании данных о внутриутробной гибели одного или обоих плодов, о типе родоразрешения (экстренное, плановое), показаниях к родоразрешению (плодовые, материнские).

Оценка неонатальных исходов включала гестационный возраст при рождении, масса тела новорожденных, состояние новорожденных по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах, госпитализация и продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии новорожденных, возникновение дыхательных расстройств, поражение ЦНС и других систем, раннюю неонатальную смертность. Долгосрочные исходы у выписанных из стационара пациентов в ходе данного исследования не оценивались.

Для изучения влияния эффекта кривой обучения фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном

трансфузионном синдроме пациенты (n=126) разделены на три равные по количеству группы. В первую группу вошли 42 беременные, которым ФЛКА проводилась с 2014 по 2016 годы, во вторую 42 – 2017-2018 гг. и третью 42 пациентки, пролеченные в 2018-2019 годах. В группах проводилось сравнение показателей антенатального периода таких как общая выживаемость, выживаемость двоих плодов, частота преждевременных родов и частота послеоперационных осложнений, а также неонатального периода: гестационного возраста новорожденных, их массы тела, заболеваемости и смертности. Оценку кривой обучения проводили по трём критериям: общей выживаемости и выживаемости двоих плодов, а также по частоте послеоперационных осложнений.

Для оценки послеоперационных осложнений ФЛКА сформированы две группы пациентов в зависимости от времени возникновения осложнений. В первую группу вошли 54 беременные, у которых возникли ранние, в первые 7 дней, послеоперационные осложнения. Вторую группу составили 20 пациентов, у которых осложнения возникли через 7 дней после ФЛКА (поздние осложнения). В группах оценивалась структура и частота осложнений, а также влияние поздних и ранних осложнений на перинатальные исходы.

2.6.2. Сравнение эффективности и безопасности оперативной и консервативной тактики ведения беременности, осложненной СОАП.

С 2012 по 2019 годы на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России проходили обследование и лечение 50 пациенток с многоплодной беременностью, осложненной синдромом обратной артериальной перфузии.

Прогрессирование СОАП устанавливалось при подтверждении увеличения размеров плода с акардией по данным динамического ультразвукового исследования (рис. 32) и сохранении кровотока в сосудах его пуповины и туловища (рис. 33).

Рисунок 32. Сравнение размеров плода акардиакуса с размерами плода-помпы.

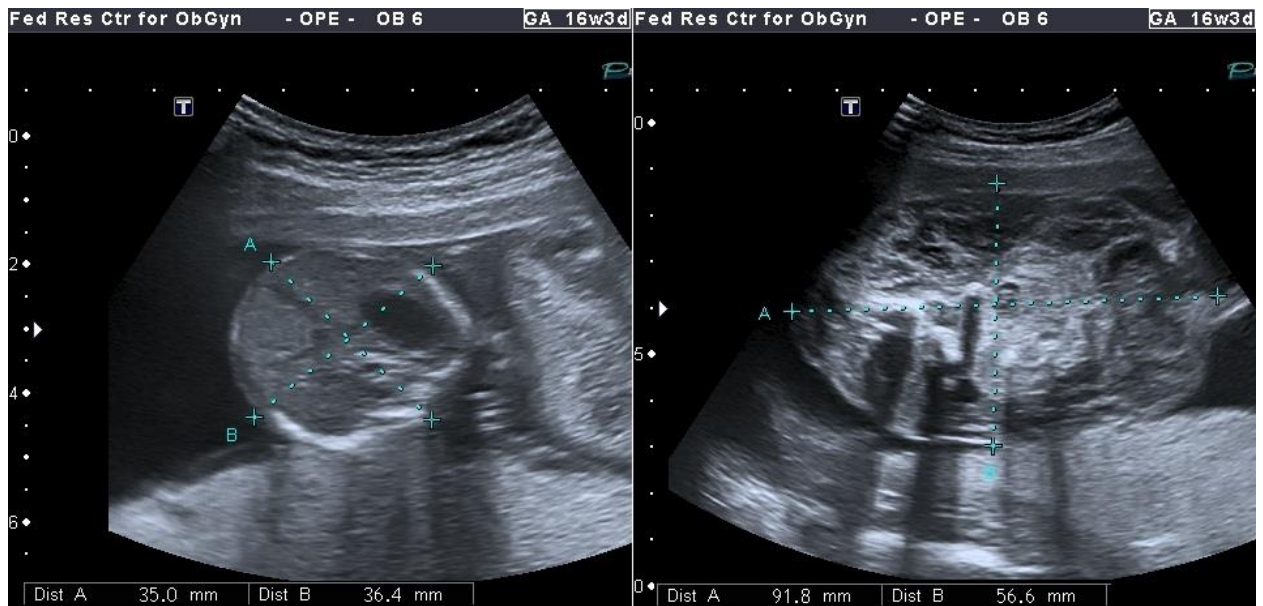
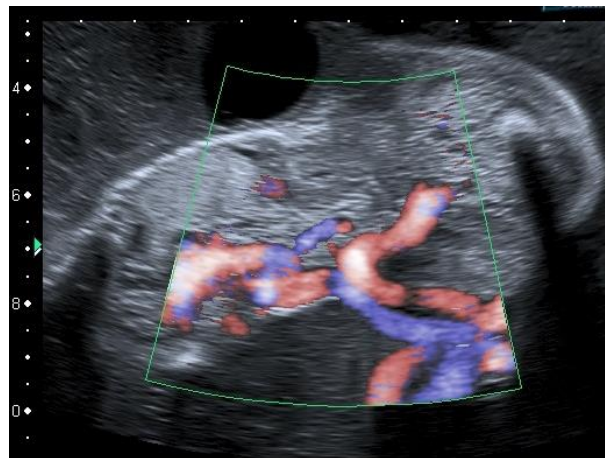


Рисунок 33. ЦДК. Выраженный кровоток в сосудах плода акардиакуса.



В каждом случае проводилась детальная оценка анатомии плода-помпы, с целью исключения врожденных аномалий развития. Отдельное внимание уделялось эхографическим признакам декомпенсации состояния плода-помпы: кардиомиопатии, проявляющейся кардиомегалией, гипертрофией миокарда, недостаточностью атриовентрикулярных клапанов, аномальным кровотоком в венозном протоке, водянке, степени выраженности многоводия.

Всем пациентам были разъяснены различные варианты ведения беременности при СОАП, включая консервативную (выжидательную)

тактику и внутриутробное вмешательство. Выбор тактики ведения беременности осуществлялся исходя из срока беременности на момент госпитализации в Центр, клинической ситуации и информированного согласия пациента.

Оперативное внутриутробное лечение предлагалось пациентам в сроке беременности от 15 до 23 недель в случаях прогрессирования роста плода с акардией, при признаках декомпенсации состояния плода-помпы, при моноамниотической беременности.

Консервативная (выжидательная) 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.

В первую группу вошли 17 пациенток с консервативным ведением беременности. Вторую группу составили 33 беременных, которым выполнялось внутриутробное вмешательство. В зависимости от типа выполняемой операции вторая группа была разделена на две подгруппы - А и В. В подгруппу А вошли 27 пациенток, которым проводилась интерстициальная лазерная коагуляция сосудов пуповины плода с акардией под контролем эхографии. Данная операция выполнялась под местным обезболиванием. Под контролем ультразвуковой навигации 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 Nd:YAG 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 в сосудах пуповины по данным ЦДК (Костюков К.В., Гус А.И., Гладкова К.А., Тетруашвили Н.К., 2015).

В подгруппу В было включено 6 случаев монохориальной моноамниотической многоплодной беременности, при которых проводилась лазерная коагуляция и пересечение пуповины акардиального плода под контролем фетоскопии.

2.7. Характеристика использованных статистических методов.

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

Стандартные функции Excel были также использованы для вычисления параметров описательной статистики (значений средних арифметических показателя внутреннего угла α (M) и их стандартных отклонений (\pm sd), процентных значений долей изучаемых качественных признаков в разных группах, 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 (параметрические данные) представлены как среднее значение (стандартное отклонение), для их сравнения использовали t-test и тест ANOVA.

Данные с распределением, отличным от нормального (непараметрические данные) представлены как медиана (интерквартильный размах). 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. На основе этого анализа и при помощи метода скользящего среднего и простого сглаживания было представлено распределение веса плода для 5-го, 10-го, 25-го, 50-го, 75-го, 90-го и 95-го перцентилей.

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

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Перинатальные исходы при нормальном течении монохориальной многоплодной беременности и её специфических осложнениях.

Проведен анализ течения 409 многоплодных 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.

Анализ среднего возраста беременных показал статистически значимое различие группы неосложненной беременности (33,2 года) от групп ФФТС (30,2) и САП (29,3), $p=0,03$. При этом сравнение среднего возраста беременных между I, IV V группами не выявило статистически значимых различий.

Сравнение в группах индекса массы тела беременных показало отсутствие значимых различий.

Среди обследованных беременных 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. При этом наибольшая частота применения ВРТ была отмечена в группах СОАП (38%), ССЗРП (35,4%) и неосложненной беременности (30%), а наименьшая при ФФТС (11,1%) и САП (20%).

Анализ в группах частоты таких осложнений беременности как гестационный сахарный диабет и преэклампсия показало отсутствие значимых различий. При САП данные осложнения беременности не встречались, что вероятнее всего связано с малым объемом выборки.

Укорочение шейки матки менее 25 мм по данным УЗИ статистически чаще встречалось у беременных с САП (40%), СОАП (38%) и ФФТС (35,9%),

по сравнению с неосложненной беременностью (17%) и ССЗРП (18,8%), $p=0,04$.

Произведен анализ случаев антенатальной гибели в исследуемой когорте, частота которой составила 26,7% (109). Частота антенатальной летальности была статистически выше при специфических осложнениях монохориального многоплодия (34,9%), по сравнению с неосложненной беременностью (1%), $p<0,001$, отношение шансов 53,2 (95% доверительный интервал 9,8 – 540). Данный показатель преобладал в группе с ФФТС – 51,6% (79). Так же часто антенатальная летальность встречалась при СОАП (30%) и САП (20%). Среди всех специфических осложнений монохориального многоплодия антенатальная гибель реже всего встречалась при ССЗРП – 12,5%.

Самым распространенным способом родоразрешения в изучаемой когорте было кесарево сечение 72,1% (295). Его частота в контрольной группе (76%) и группах специфических осложнений (70,9%) статистически не различалась, $p=0,37$. При этом частота оперативного родоразрешения при ФФТС (60,8%) и СОАП (56%) была ниже чем при САП (100%) и ССЗРП (91,7%), $p<0,001$.

Большинство беременных, 316 (77,3%) пациенток, были родоразрешены до 36 недель. Частота родоразрешения до 36 недель среди осложненных монохориальных двоен составила 85,1% (263), не осложненной – 49% (49), $p<0,001$. Сравнение частоты родоразрешения до 36 недель в группах специфических осложнений не выявило значимых различий, $p=0,25$. Клинические характеристики беременных и течения антенатального периода исследуемых групп представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Характеристики исследуемых групп. Антенатальный период.

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

ИМТ – индекс массы тела. ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии. Жирным выделены значимые показатели, $p < 0,05$.

Сравнение гестационного возраста новорожденных показало значительное различие в исследуемых группах. Средний гестационный возраст в исследуемой когорте составил $32,7 \pm 4,2$, медиана 33,7 (31; 35,8) недель. Медиана гестационного возраста при осложнениях монохориальной двойни составила 32,8 недели, в то время как при неосложненной – 36, $p < 0,001$. Данный показатель в группах осложнений был наименьшим при

САП, и максимальным при ССЗРП, при этом статистически значимого различия выявлено не было.

Среднее значение массы тела новорожденных в нашем исследовании составило – 1826 ± 699 гр, медиана массы – 1890 гр. (1330; 2359). Анализ массы тела новорожденных показал значительно меньшие медианные значения при специфических осложнениях монохориального многоплодия – 1600 гр. (995; 2046), по сравнению с неосложнённой беременностью – 2359 гр. (2021; 2578), $p < 0,001$. Сравнение новорожденных в группах осложнений не выявило статистически значимого отличия.

Оценка состояния новорожденных проводилась на основании шкалы Апгар. В каждой из групп рассчитывалось количество детей, у которых в конце первой минуты после рождения оценка составляла менее 6 баллов, в конце пятой минуты менее 7. 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 по шкале Апгар было выявлено в группах ФФТС и САП – на первой минуте 21% и 22,2%, на пятой – 16,9% и 16,7%, соответственно.

Частота неблагоприятного течения раннего неонатального периода преобладала в группах специфических осложнений монохориального многоплодия. Так, частота госпитализации в ОРИТН новорожденных из групп осложненных беременностей составила 80% (340 из 425), в то время как в группе неосложненной двойни – 48,2% (96 из 199), $p < 0,001$. Анализ данного показателя среди групп специфических осложнений выявил его более низкое значение при СОАП (48,6%), по сравнению с остальными.

Медиана длительности пребывания новорожденных в ОРИТН была больше в группах осложнений – 7 дней, по сравнению с неосложненными двойнями - 4, $p < 0,001$. Длительность госпитализации новорожденных из групп осложненного течения беременности статистически не различалась.

Общий уровень неонатальной заболеваемости в исследовании составил 29,6% (185). Анализ неонатальной заболеваемости выявил преобладание её частоты среди новорожденных из групп специфических осложнений беременности – 40,7%, по сравнению с неосложненной – 6%, $p < 0,001$. При этом наибольшая частота наблюдалась в группах ФФТС и САП, 54,9% и 44,4% соответственно.

Ранняя неонатальная смертность отмечена только при осложнениях монохориального многоплодия – 8,7% (37 и 425). Её наибольшая частота выявлена при ФФТС – 10,8%, наименьшая – 2,9% при СОАП. Характеристики неонатального периода в группах представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Характеристики исследуемых групп. Неонатальный период.

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

ОРИТН - отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

3.2. Оценка ранних эхографических предикторов специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности.

Среди 143 беременных, которым проводилось экспертное ультразвуковое исследование I триместра, у 81 (56%) пациентки не было выявлено специфических осложнений монохориального многоплодия. Фето-фетальный трансфузионный синдром развился у 35 беременных (24%), синдром селективной задержки роста плода у 12 (8%), синдром анемии-полицитемии – 1 (1%). Неразвивающаяся беременность после 14 недель имела место в 6 случаях, таким образом, общая частота прерывания монохориальной беременности в I и II триместрах составила 11% (15). Срок беременности на момент проведения исследования составил $12,6 \pm 0,6$ недель, средний КТР плодов – 62,0 (56,0 – 67,0) мм, среднее значение ТВП – 1,5 (1,3 – 1,7) мм, средняя ОЖ – 59,3 (55,0 – 64,0) мм, среднее значение пульсационного индекса венозного протока 1,1 (0,9-1,3). В исследуемых группах проведено сравнение эффективности прогнозирования специфических осложнений монохориальной беременности эхографическими маркерами первого триместра (табл. 9).

Таблица 9.

Эффективность применения эхографических маркёров первого триместра беременности для предикции специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности.

Эхографический параметр	ФФТС (n = 35)	ССЗРП (n = 12)	Неразвивающаяся беременность (n = 6)
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
КТР (мм)	0,55 (0,47 – 0,64) p = 0,193	0,51 (0,37 – 0,65) p = 0,874	0,73 (0,61 – 0,84) p = 0,009
ОЖ (мм)	0,59 (0,47 – 0,72) p = 0,120	0,51 (0,36 – 0,65) p = 0,918	0,70 (0,57 – 0,82) p = 0,039
ПИ кровотока в венозном протоке	0,51 (0,42 – 0,59) p = 0,862	0,59 (0,46 – 0,72) p = 0,159	0,52 (0,33 – 0,72) p = 0,781
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.

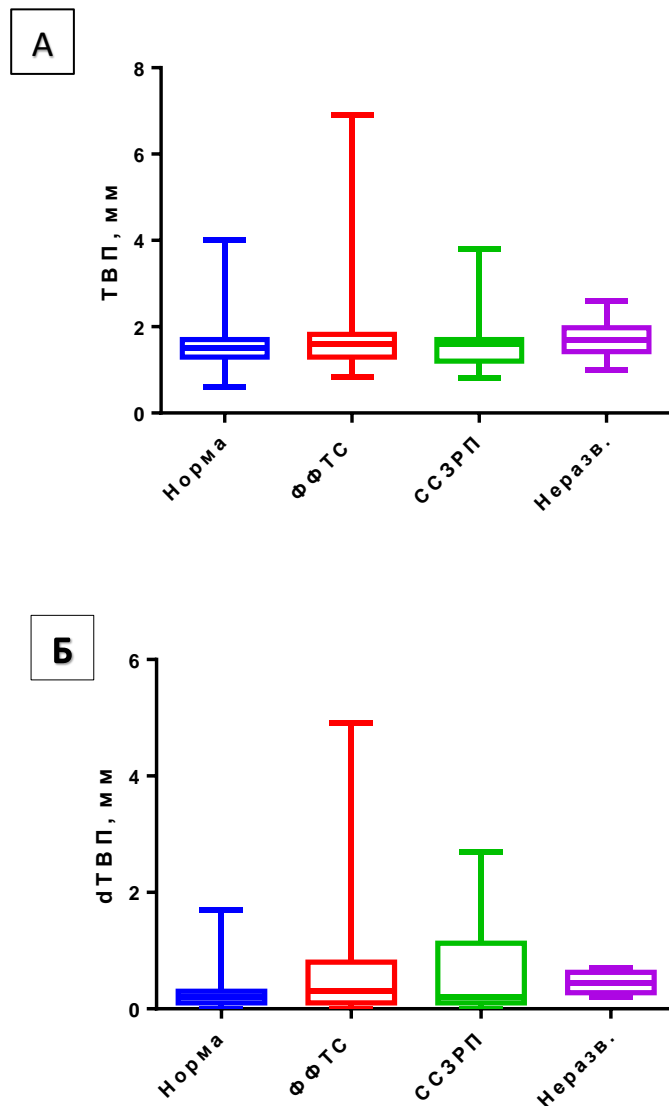
Жирным выделены показатели, значимые для предикции указанных осложнений. КТР – копчико-теменной размер; ТВП – толщина воротникового пространства; ОЖ – окружность живота; ПИ – пульсационный индекс; ФФТС – фето-фетальный трансфузионный синдром; ССЗРП – синдром селективной задержки роста плода.

Оценка толщины воротникового пространства

При изучении роли увеличенной ТВП и её дискордантности в качестве предиктора осложнений монохориальной многоплодной беременности было установлено, что при нормальном течении беременности монохориальной двойней, развитии ССЗРП и неразвивающейся беременности данный показатель находится в пределах нормативных значений, не превышая 95 перцентиль. Увеличение ТВП и её дискордантности выше нормативных значений было выявлено в группе ФФТС (рис. 34).

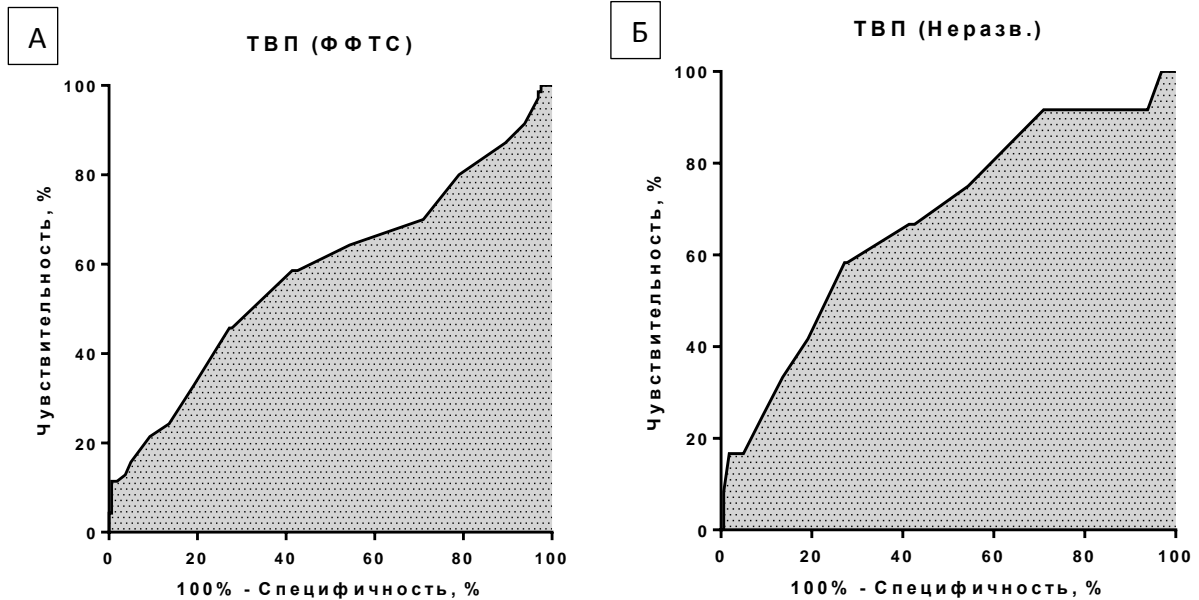
Рисунок 34. А - Значения ТВП; Б - Дискордантность (dТВП) в норме, при ФФТС, ССЗРП и неразвивающейся беременности.

Данные представлены как медиана, интерквартильный размах и 95% ДИ.



Увеличение ТВП оказалось прогностически значимым в отношении развития ФФТС и неразвивающейся беременности (рис. 35).

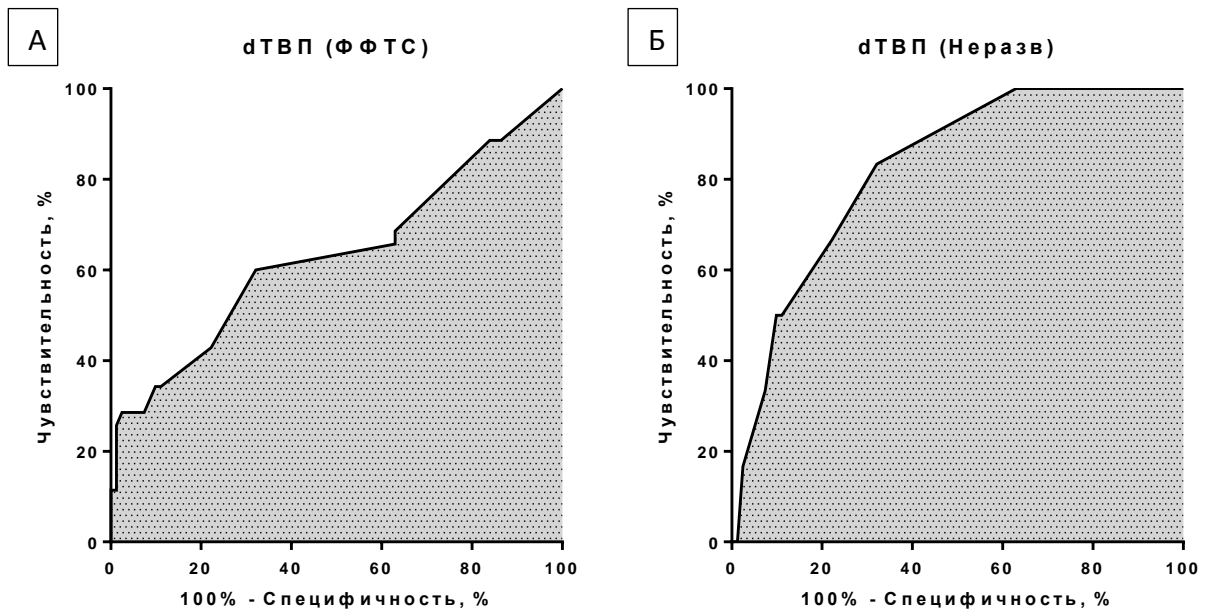
Рисунок 35. А - ROC-кривая предикции ФФТС по ТВП. Площадь под кривой равна 58%. Б - ROC-кривая предикции неразвивающейся беременности по ТВП. Площадь под кривой равна 68%.



Для ФФТС площадь под кривой составила 58%, чувствительность – 59%, специфичность – 59% при пороге отсечки 1,585 мм. Для неразвивающейся беременности площадь под кривой составила 68%, чувствительность – 58%, специфичность – 73% при пороге отсечки 1,670 мм.

Также в ходе исследования было установлено, что увеличение дискордантности ТВП является прогностически значимым в отношении тех же осложнений, при чем площадь под кривой была выше как для предикции ФФТС, так и для предикции неразвивающейся беременности (рис. 36).

Рисунок 36. А - ROC-кривая предикции ФФТС по dТВП. Площадь под кривой равна 63%. Б - ROC-кривая предикции неразвивающейся беременности по dТВП. Площадь под кривой равна 82%.

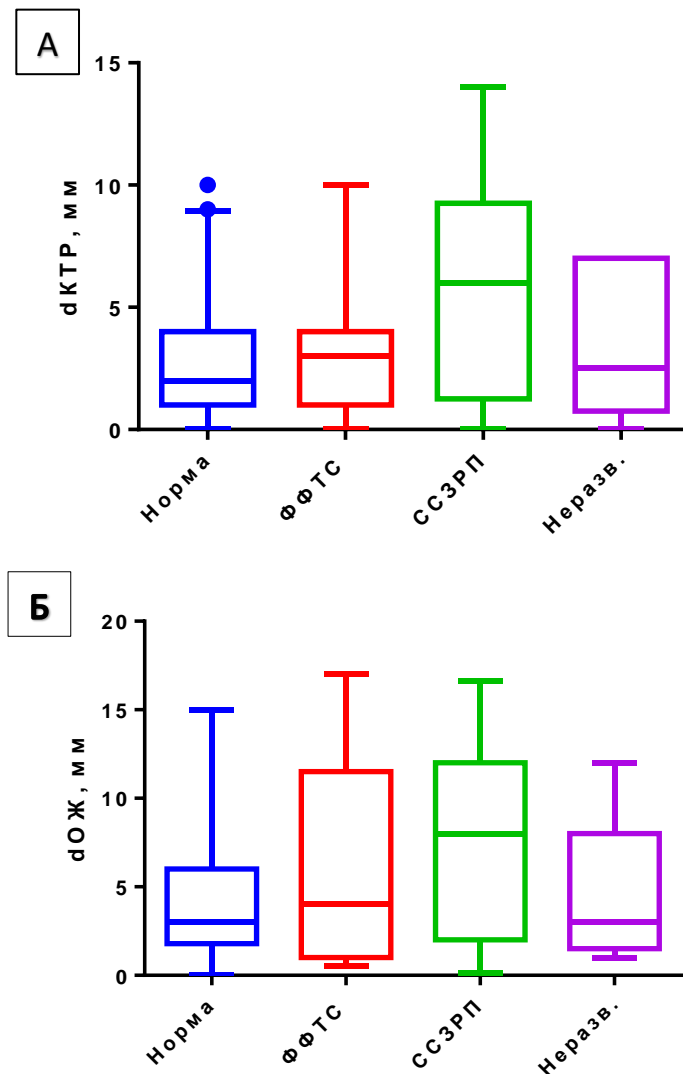


Для ФФТС площадь под кривой составила 63%, чувствительность – 60%, специфичность – 68% при пороге отсечки 0,25 мм. Для неразвивающейся беременности площадь под кривой составила 82%, чувствительность – 83%, специфичность – 68% при пороге отсечки 0,25 мм.

Оценка копчико-теменного размера и окружности живота

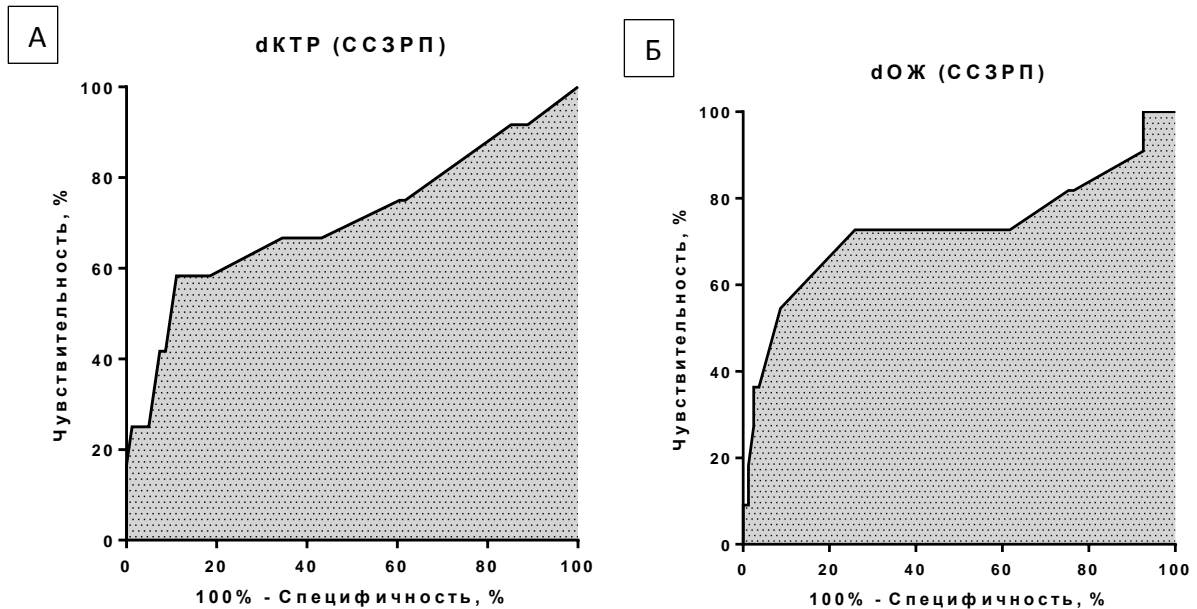
При изучении роли дискордантности КТР и ОЖ плодов в качестве предиктора осложнений монохориальной многоплодной беременности было установлено статистически значимое увеличение значений данного маркера в группе ССЗРП (рис. 37).

Рисунок 37. А - Значения дискордантности КТР; Б - дискордантность ОЖ в норме, при ФФТС, ССЗРП и неразвивающейся беременности. Данные представлены как медиана, интерквартильный размах и 95% ДИ.



Данные маркёры оказались прогностически значимыми в отношении развития ССЗРП: для дискордантности КТР площадь под кривой составила 71%, чувствительность – 58%, специфичность – 89% при пороге отсечки 5,5 мм.; для дискордантности ОЖ площадь под кривой составила 73%, чувствительность – 73%, специфичность – 74% при пороге отсечки 5,5 мм. (рис. 38).

Рисунок 38. А - ROC-кривая предикции ССЗРП по dКТР. Площадь под кривой равна 71%. Б - ROC-кривая предикции ССЗРП по dОЖ. Площадь под кривой равна 73%.



Оценка кровотока в венозном протоке

При изучении кровотока в венозном протоке было установлено, что при нормальном течении беременности монохориальной двойней и развитии ССЗРП, данный маркер не превышает 95 перцентиль. Увеличение пульсационного индекса (ПИ) кровотока в венозном протоке выше нормативных значений было выявлено в группах с ФФТС и антенатальной гибелью плодов. Тем не менее, прогностического значения данного показателя в отношении развития ФФТС, ССЗРП или неразвивающейся беременности выявлено не было.

3.3. Особенности роста плодов при нормальном течении монохориальной двойни и перинатальные исходы при разных типах ССЗРП.

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

В исследование вошли 578 неосложненных многоплодных беременностей двойней и 1156 плодов, которым было выполнено 5286 фетометрических исследования. При монохориальной двойне проведено 1464 фетометрий, что составило 27,7% от общего числа исследований, при дихориальной – 3822 и 72,3% соответственно. Медиана количества исследований во время беременности для монохориальной диамниотической двойни составила 6 (от 4 до 10 исследований), для дихориальной диамниотической двойни – 4 (2-7). В ходе данного исследования разработаны нормативные шкалы предполагаемого веса плода при моно- (рис. 39) и дихориальной двойни (рис. 40).

Рисунок 39. Нормативная шкала предполагаемого веса плода при монохориальной диамниотической двойне. Данные представлены как перцентильные кривые.

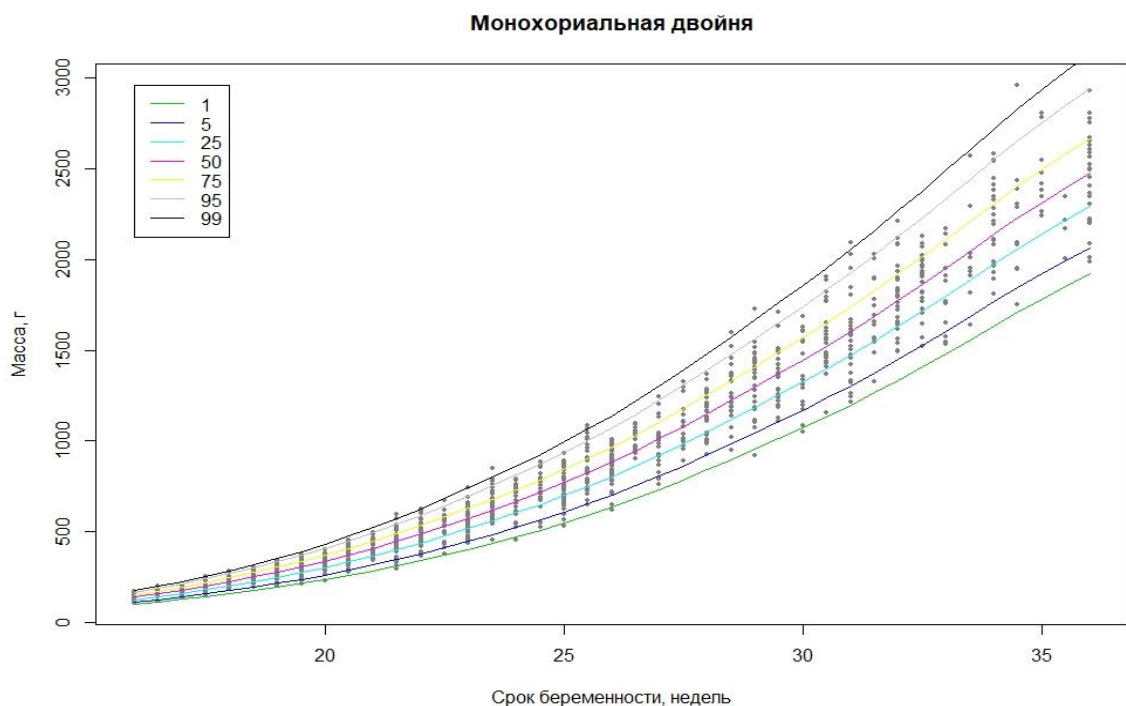
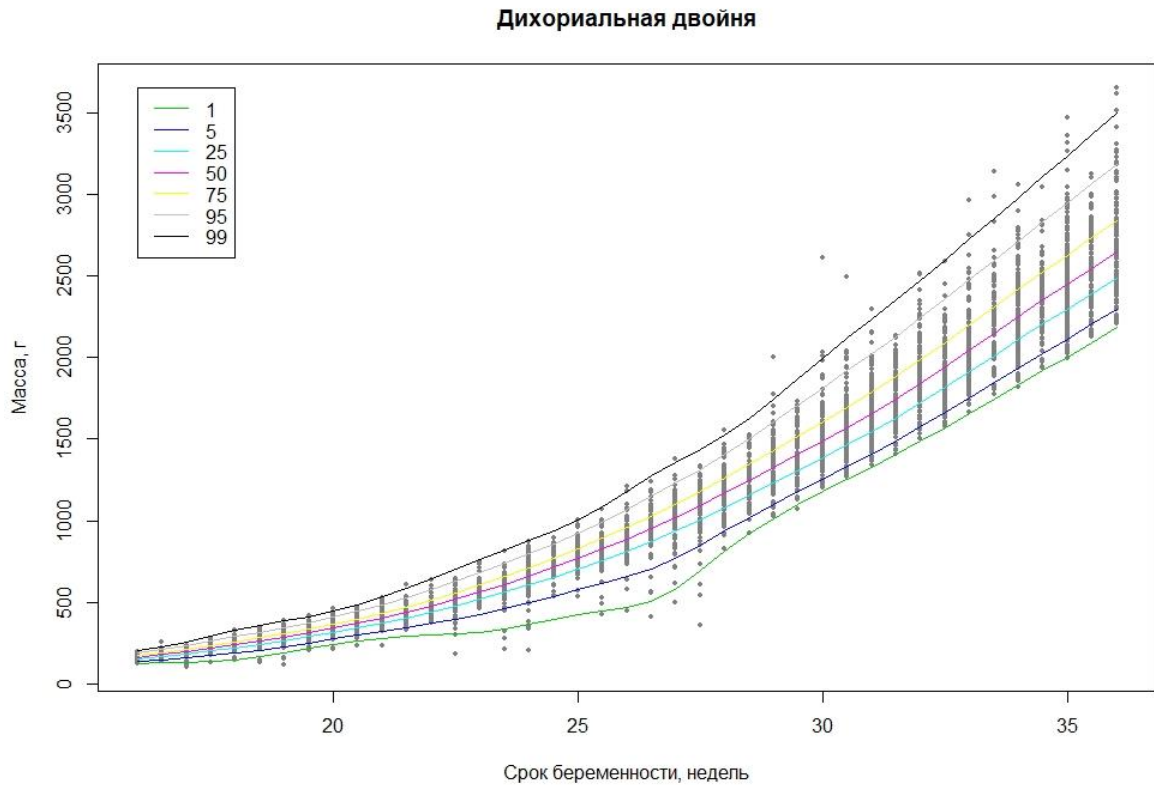


Рисунок 40. Нормативная шкала предполагаемого веса плода при дихориальной диамниотической двойне. Данные представлены как перцентильные кривые.



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

Перцентильные таблицы предполагаемого веса плодов простое сглаживание методом скользящего среднего при монохориальной (табл. 10) и дихориальной (табл. 11) диамниотической двойнях представлены ниже.

Таблица 10.

Предполагаемый вес плодов, монохориальная двойня.

Срок, нед.	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
16	113	127	138	149	158	173	177
16,5	122	132	146	160	172	185	190
17	135	143	160	181	202	214	219
17,5	157	161	181	205	228	241	246
18	180	189	206	230	260	273	279
18,5	199	209	232	255	282	300	308
19	211	226	253	284	313	330	337
19,5	227	248	274	308	337	364	371
20	254	282	303	338	373	402	408
20,5	297	322	341	375	412	445	450
21	318	339	376	412	462	489	507
21,5	345	359	403	441	503	537	563
22	356	379	418	466	538	574	617
22,5	401	424	462	513	578	615	657
23	430	482	514	578	637	679	717
23,5	457	518	562	635	694	737	761
24	485	559	611	677	747	807	824
24,5	523	583	648	707	775	838	854
25	591	647	709	763	839	921	946
25,5	631	689	751	821	889	967	988
26	742	788	839	903	973	1038	1056
26,5	775	812	877	955	1009	1085	1110
27	856	889	945	1026	1095	1187	1216
27,5	874	911	976	1088	1165	1251	1302
28	939	994	1068	1169	1274	1361	1420
28,5	966	1042	1136	1263	1356	1434	1532
29	1017	1099	1197	1310	1428	1529	1645
29,5	1045	1111	1214	1346	1497	1574	1680
30	1124	1209	1294	1405	1595	1684	1759
30,5	1161	1242	1343	1486	1655	1818	1885
31	1253	1371	1458	1601	1763	1943	1997
31,5	1347	1417	1525	1684	1819	2023	2089
32	1450	1533	1658	1801	1929	2058	2105
32,5	1520	1557	1684	1869	2010	2112	2153
33	1568	1599	1763	1921	2074	2262	2285
33,5	1665	1699	1835	2030	2205	2417	2437
34	1737	1776	1940	2128	2292	2664	2701
34,5	1937	1970	2064	2277	2460	2751	2779
35	1997	2003	2083	2260	2438	2684	2702
35,5	2078	2096	2181	2362	2521	2645	2681
36	1996	2033	2175	2395	2534	2640	2712

Таблица 11.

Предполагаемый вес, дихориальная двойня.

Срок, нед.	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
16	140	145	156	169	181	189	197
16,5	141	155	166	180	192	202	209
17	155	174	183	199	212	228	235
17,5	171	190	202	219	237	258	265
18	196	209	224	240	261	284	297
18,5	214	225	244	263	285	308	325
19	236	247	265	288	310	331	349
19,5	260	271	290	314	337	364	377
20	287	298	317	341	367	394	408
20,5	309	322	344	368	397	438	453
21	325	337	368	397	428	481	499
21,5	344	362	397	431	473	535	563
22	340	372	429	469	512	572	601
22,5	390	424	475	521	561	610	653
23	369	445	513	557	600	655	684
23,5	415	501	559	609	657	721	753
24	438	535	609	660	720	787	808
24,5	556	610	671	726	777	840	868
25	592	663	723	773	827	882	920
25,5	621	709	759	820	881	957	997
26	588	728	809	879	954	1040	1087
26,5	638	761	855	949	1029	1122	1177
27	674	812	922	1018	1098	1179	1238
27,5	810	898	997	1091	1183	1250	1317
28	921	985	1067	1154	1262	1350	1398
28,5	1043	1080	1151	1246	1362	1457	1506
29	1095	1140	1221	1322	1439	1554	1596
29,5	1163	1219	1315	1418	1542	1639	1722
30	1234	1284	1381	1482	1623	1721	1834
30,5	1317	1370	1459	1571	1717	1817	1937
31	1388	1450	1531	1642	1787	1907	1990
31,5	1474	1541	1647	1762	1902	2036	2111
32	1551	1618	1717	1835	1989	2122	2198
32,5	1661	1717	1815	1947	2095	2238	2345
33	1763	1810	1895	2034	2177	2339	2447
33,5	1864	1910	2016	2160	2299	2475	2609
34	1949	2004	2130	2268	2411	2571	2701
34,5	2023	2086	2207	2363	2543	2709	2829
35	2109	2171	2288	2449	2646	2799	2910
35,5	2194	2250	2362	2541	2755	2949	3064
36	2260	2312	2430	2604	2803	3004	3136

Для оценки влияния типа плацентации на тренд роста плодов было проведено сравнение медиан предполагаемого веса при монохориальной и дихориальной двойнях (табл. 12).

Таблица 12.

Сравнение медиан предполагаемого веса плодов при разных типах плацентации.

Срок беременности, неделя	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 предполагаемого веса плодов при различном типе плацентации было установлено статистически значимое различие значений начиная с 30 недель беременности - средний вес плодов при дихориальной двойне был больше, чем при монохориальной.

3.3.2. Влияние разных типов синдрома селективной задержки роста плода на перинатальные исходы.

Проведен ретроспективный анализ течения 196 монохориальных диамниотических беременностей, из них 96, осложненные синдромом селективной задержки роста плода, вошли в основную группу; а 100 неосложненных беременностей в контрольную. Первый тип ССЗРП был выявлен у 69,8% (67) беременных, второй у 20,8% (20) и третий у 9,4% (9). Средний срок диагностики разных типов ССЗРП статистически не различался. Для I типа он составлял 23,2 недели, для II – 21,7, для III – 22,3, $p = 0,34$.

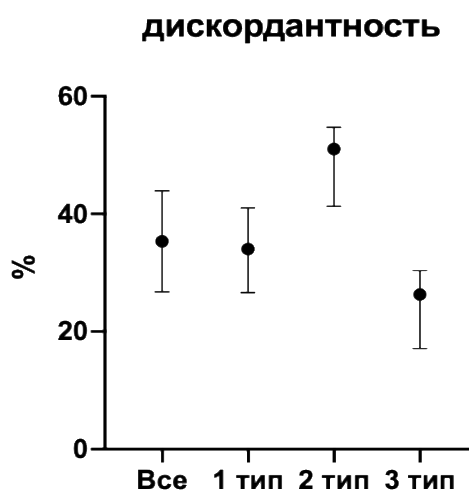
Возраст беременных в исследуемых группах статистически не различался. Сравнение возраста беременных в подгруппах также не выявило статистически значимых различий.

Сравнение как в группах, так и подгруппах таких характеристик как индекс массы тела беременных, паритет, частота наступления беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, а также частота гестационного сахарного диабета и преэклампсии показало отсутствие значимых различий.

В подгруппах для каждого типа ССЗРП на основании нескольких ультразвуковых исследований рассчитывался средний процент дискордантности предполагаемого веса плодов. Наибольшая медиана

процента дискордантности предполагаемого веса встречалась при II типе ССЗРП – 51% (41,3; 54,8), наименьшая при III – 26,3% (17,1; 30,4). При I типе медиана среднего процента дискордантности составила 34 (26,6; 41), $p < 0,001$ (рис. 41).

Рисунок 41. Средний процент дискордантности предполагаемого веса плодов при разных типах ССЗРП. Данные представлены как Ме (Q1;Q3).



Произведен детальный анализ случаев антенатальной гибели в исследуемой когорте, частота которой составила 6,6% (13). Данный показатель преобладал в группе с ССЗРП – 12,5% (12), по сравнению с контрольной – 1% (1), $p=0,001$, отношение шансов 14,1 (95% доверительный интервал 2,5 – 153,1). Сравнение частоты антенатальной гибели в подгруппах показало её преобладание при III типе ССЗРП – 44,4% (4), при II типе данный показатель составил 20% (4), а при I – 5,9% (4), $p = 0,02$. Антенатальная гибель обоих близнецов произошла в 3 случаях (3,1%) в основной группе, у двух пациенток при III типе ССЗРП и у одной при II. Средний срок беременности, при котором диагностировалась антенатальная гибель, составил 29,1 неделю. Статистически значимой разницы срока антенатальной гибели в зависимости от типа ССЗРП выявлено не было: I тип – 29,6 недель, II – 28,2 и III – 29,4, $p=0,39$.

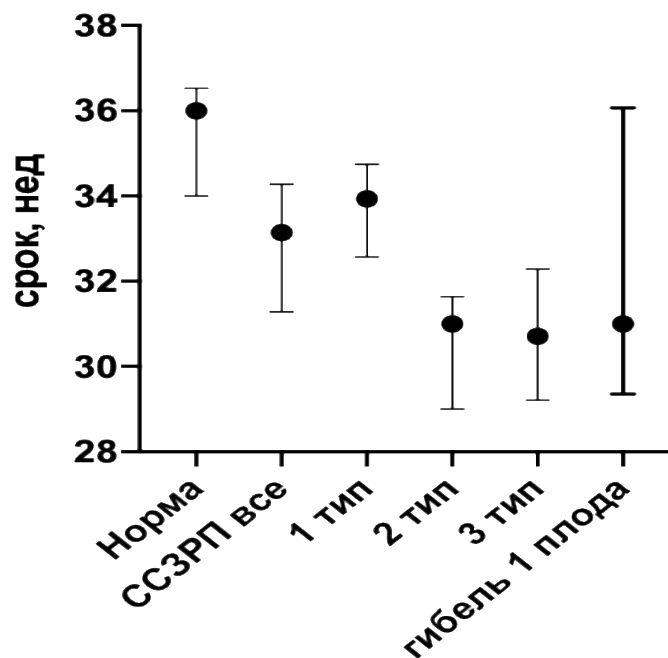
В ходе анализа показаний к родоразрешению были выявлены статистически значимые различия. Беременные с монохориальной двойней осложненной ССЗРП значительно чаще были родоразрешены по показаниям со стороны плодов 50% (48). У пациенток из контрольной группы данное показание к родам было лишь в 9% (9) случаев, $p < 0,001$. Оценка частоты показаний к родоразрешению со стороны плодов в подгруппах показало её превалирование при II (75%) и III (77,8%) типах ССЗРП, по сравнению с I (38,8), $p = 0,004$.

Самым распространенным способом родоразрешения в изучаемой когорте было кесарево сечение 83,7%. При этом его частота в основной (91,7%) и контрольной (76%) группах достоверно различалась, $p = 0,004$. Сравнение частоты оперативного родоразрешения в зависимости от типа ССЗРП не выявило значимого различия, $p = 0,81$.

Большинство беременных, 137 (69,9%) пациенток, были родоразрешены до 36 недель. Частота родоразрешения монохориальной двойни осложненной ССЗРП до 36 недель составляла 91,7% (88), не осложненной – 49% (49), $p < 0,001$. Сравнение частоты родоразрешения до 36 недель в подгруппах показало отсутствие значимого различия, $p = 0,15$.

В ходе исследования также было оценено влияние антенатальной гибели плода с задержкой роста на сроки родоразрешения выжившего близнеца. Медиана срока родов при данном осложнении составила 31 неделю. Средний срок пролонгации беременности составил 3,75 недель, минимальный - 1 сутки, максимальный - 12 недель. Сравнение срока родоразрешения при антенатальной гибели плода с задержкой роста не выявило статистически значимого различия с исследуемыми подгруппами без антенатальной гибели, $p = 0,18$. (рис. 42).

Рисунок 42. Срок родоразрешения при разных типах ССЗРП и антенатальной гибели плода с задержкой роста. Данные представлены как Me (Q1;Q3).



Клинические характеристики беременных и течения антенатального периода исследуемых групп представлены в таблице 13.

Таблица 13.

Характеристики исследуемых групп. Антенатальный период.

	Монохориальная неосложненная двойня n = 100	Монохориальная двойня с ССЗРП n = 96			р
		I тип n = 67	II тип n = 20	III тип n = 9	р
Возраст беременной, лет	33,2 (5,1)	32,5 (5,1)			0,31
		32,7 (5,5)	32,5 (4)	30,3 (3,2)	0,41
ИМТ, кг/м ²	24,6 (4,0)	24,9 (4,3)			0,74
		23,8 (3,1)	24,1 (4,4)	22,7 (2,4)	0,92
Первородящие, n (%)	53 (53%)	47 (48,9%)			0,67
		32 (47,8%)	10 (50%)	5 (55,6%)	0,18
Наступление беременности в результате ВРТ, n (%)	30 (30%)	34 (35,4%)			0,45
		24 (35,8%)	7 (35%)	3 (33,3%)	0,99
Гестационный сахарный диабет, n (%)	7 (7%)	8 (8,3%)			0,79
		5 (7,5%)	2 (10%)	1 (11,1%)	0,23
Преэклампсия, n (%)	8 (8%)	3 (3,1%)			0,21
		3 (4,5%)	0	0	0,51
Антенатальная гибель плода, n (%)	1 (1%)	12 (12,5%)			0,001
		4 (5,9%)	4 (20%)	4 (44,4%)	0,002
Показания к родоразрешению со стороны плодов, n (%)	9 (9%)	48 (50%)			<0,001
		26 (38,8%)	15 (75%)	7 (77,8%)	0,004
Оперативное родоразрешение, n (%)	76 (76%)	88 (91,7%)			0,004
		61 (91%)	19 (95%)	8 (88,9%)	0,81
Родоразрешение до 36 недель, n (%)	49 (49%)	88 (91,7%)			<0,001
		59 (88,1%)	20 (100%)	9 (100%)	0,15

ИМТ – индекс массы тела. ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии. Жирным выделены значимые показатели, $p < 0,05$.

Сравнение гестационного возраста новорожденных показало значительное различие в исследуемых группах. Медиана гестационного возраста монохориальной двойни осложненной ССЗРП составила 33,1 недели, в то время как при неосложненной – 36, $p < 0,001$. Также данный

показатель статистически различался в подгруппах – наименьший гестационный возраст был характерен для II и III типов ССЗРП, 31 и 30,7 недель соответственно, в то время как при I типе он составлял 33,9, $p < 0,001$.

Сравнение массы всех новорожденных контрольной группы проводилось отдельно с большими и с меньшими близнецами из основной группы. Такое же разделение проводилось и в подгруппах. Анализ показал значительно меньшие медианные значения при монохориальной двойне осложненной ССЗРП, по сравнению с неосложнённой беременностью, $p < 0,001$. При чем это было характерно не только для новорожденного с задержкой роста, но и для нормально растущего. Сравнение в подгруппах выявило наличие статистически значимого отличия при II типе – медиана массы как большего так и меньшего близнеца была значительно меньше, чем при I и III типах, $p < 0,001$. Соответственно средний процент дискордантности массы новорожденных также различался в зависимости от типа ССЗРП – при I типе он составил 34,2, при II - 48, III – 24,1, $p < 0,001$.

Оценка состояния новорожденных проводилась на основании шкалы Апгар. В каждой из групп рассчитывалось количество детей, у которых в конце первой минуты после рождения оценка составляла менее 6 баллов, в конце пятой минуты менее 7. При монохориальной двойне осложненной ССЗРП количество детей с низкими оценками по шкале Апгар было значительно больше, чем при неосложненной – на первой минуте 16,4% и 4%, на пятой – 7,9% и 2% соответственно, $p < 0,001$. Наибольшее количество новорожденных из монохориальной двойни осложненной ССЗРП с низкими оценками по шкале Апгар было выявлено при II и III типах – на первой минуте 40% и 33,3%, на пятой – 28,6% и 16,7%, соответственно; при I типе количество новорожденных было достоверно ниже – 8,5% в конце первой минуты и 1,5% - пятой, $p < 0,001$.

Сравнение частоты осложнений раннего неонатального периода показало их преобладание в группе монохориальной двойни осложненной ССЗРП. Так, частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной

терапии новорожденных при синдроме селективной задержки роста плода превосходила таковую при неосложненной двойне, 87,6% и 48,2%, соответственно, $p < 0,001$. Сравнение данного показателя в подгруппах не выявило статистически значимых различий.

Длительность пребывания новорожденных в ОРИТН была больше при ССЗРП, а наибольший койко-день наблюдался при II и III типах. Медиана длительности госпитализации в ОРИТН при монохориальной двойне осложненной ССЗРП составляла 8 дней, в то время как при неосложненном течении беременности 4, $p < 0,001$. Наиболее продолжительной была госпитализация в ОРИТН при II и III типах ССЗРП – 17 и 21 день, при I типе этот показатель составлял 7 дней, $p=0,008$.

В ходе анализа неонатальной заболеваемости установлено повышение частоты неврологических осложнений у новорожденных с синдромом селективной задержки роста – 24,3%, по сравнению с группой контроля – 5%, $p < 0,001$. Частота неврологических нарушений была значительно выше при II и III типах ССЗРП – 51,4 и 58,3%, соответственно, по сравнению с I типом – 13,8%, $p < 0,001$.

Респираторные нарушения у новорожденных были выявлены только в группе с ССЗРП I и II типа. Сравнение частоты развития ретинопатии новорожденных в группах и подгруппах показало отсутствие значимых различий.

Случаи ранней неонатальной смертности отмечались только в группе новорожденных с ССЗРП. Частота данного показателя составила 7,9% (14). Среди 14 погибших новорожденных 5 (35,7%) были большими из двойни, 9 (64,3%) меньшими, $p=0,26$. Анализ неонатальной летальности в подгруппах показал его преобладание при II типе ССЗРП – 28,6%. С целью подробного изучения случаев летальности были проанализированы такие показатели как срок и метод родоразрешения, а также вес новорожденных. Выявлено наличие статистической разницы в сроке родоразрешения – погибшие дети были рождены в 29 (27,9; 31,5) недель, в то время как медиана родов при

ССЗРП составляла 33,14 (31,3; 34,3) недели, $p < 0,001$. Метод родоразрешения не оказывал влияния на частоту неонатальной смертности, так как все погибшие дети были рождены путём операции кесарева сечения. Медианные значения веса погибших детей статистически отличались от веса выживших новорожденных с задержкой роста, 705 (487; 1053) и 1292 (907; 1654) грамм, соответственно, $p = 0,001$.

Клинические характеристики новорожденных и неонатального периода исследуемых групп представлены в таблице 14.

Таблица 14.

Характеристики исследуемых групп. Неонатальный период.

	Новорожденные из монохориальной неосложненной двойни n = 199	Новорожденные из монохориальной двойни с ССЗРП n = 177			p
		I тип n = 130	II тип n = 35	III тип n = 12	p
Гестационный возраст, нед.	36 (34; 36,53)	33,1 (31,3; 34,3)			<0,001
		33,9 (32,6; 34,8)	31 (29; 31,6)	30,7 (29,2; 32,3)	<0,001
Масса тела большего новорожденного, гр.	2359 (2021; 2578)	1980 (1493; 2270)			0,047
		2190 (1830; 2390)	1348 (1180; 1760)	1625 (1231; 2179)	<0,001
Масса тела меньшего новорожденного, гр.	2359 (2021; 2578)	1292 (907; 1654)			<0,001
		1487 (1168; 1680)	765 (482; 890)	1489 (1056; 1750)	<0,001
Процент дискордантности массы новорожденных	9,1 (6,8)	36,1 (11,7)			<0,001
		34,2 (9,7)	48 (9,9)	24,1 (7,7)	<0,001
Оценка по Апгар 1 мин. <6 баллов, n (%)	8 (4%)	29 (16,4%)			<0,001
		11 (8,5%)	14 (40%)	4 (33,3%)	<0,001
Оценка по Апгар 5 мин. <7 баллов, n (%)	4 (2%)	14 (7,9%)			0,01
		2 (1,5%)	10 (28,6%)	2 (16,7%)	<0,001
Госпитализация в ОРИТН, n (%)	96 (48,2%)	155 (87,6%)			<0,001
		108 (83,1%)	35 (100%)	12 (100%)	0,12
Длительность госпитализации в ОРИТН, сут.	4 (2; 7)	8 (4; 21)			<0,001
		7 (4; 12)	17 (6; 30)	21 (4; 35)	0,008
Неонатальная смертность, n (%)	0	14 (7,9%)			<0,001
		3 (2,3%)	10 (28,6%)	1 (8,3%)	<0,001
Неонатальная заболеваемость, n (%) <i>Неврологическая</i>	10 (5%)	43 (24,3%)			<0,001
		18 (13,8%)	18 (51,4%)	7 (58,3%)	<0,001
<i>Респираторная</i>	0	6 (3,4%)			0,01
		2 (1,5%)	4 (11,4%)	0	0,01
<i>Ретинопатия</i>	2 (1%)	3 (1,7%)			0,67
		0	2 (5,7%)	1 (8,3%)	0,12

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

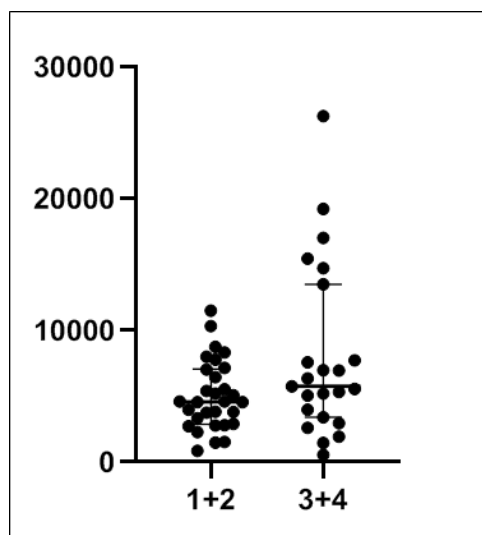
3.4. Состояние сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного при ФФТС.

Кардиомиопатия плода-реципиента в исследуемой когорте встречалась в 83 (54,2%) случаях. В группе фетоскопии и лазерной коагуляции анастомозов – 69 (54,8%), амниоредукции – 6 (54,5%), естественного течения – 8 (50%), $p>0,99$.

Кардиомиопатия выявлялась значительно чаще у плода-реципиента при III и IV стадиях ФФТС, 87,9% и 100%, чем при I и II – 36% и 44%, соответственно, $p<0,001$.

Биохимический анализ околоплодных вод показал статистически значимые различия концентрации NTproBNP - её повышение при ФФТС III-IV стадии 6178 пг/мл, по сравнению с I-II стадией 4317 пг/мл ($p=0.02$) (Рис.43).

Рисунок 43. Уровень NT-proBNP (пг/мл) в околоплодных водах при I-II и III-IV стадиях ФФТС.



При определении NT-proBNP в околоплодных водах плода-реципиента статистически значимых различий между концентрацией и гестационным сроком не выявлено.

Аntenатальная летальность реципиента с кардиомиопатией была значительно 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). При этом

частота антенатальной летальности среди реципиентов с кардиомиопатией не зависела от стадий ФФТС - при I и II она составляла 11,9%, а при III и IV - 26,8%, $p=0,11$. В таблице 15 приведены характеристики беременных с кардиомиопатией плода в зависимости от стадий ФФТС.

Таблица 15.

Характеристики беременных с кардиомиопатией реципиента.

	I и II стадия ФФТС n = 100	III и IV стадия ФФТС n = 45	p
Частота встречаемости кардиомиопатии	42% (42)	91,1% (41)	<0,001
Срок гестации в момент забора материала, недель	21,28	22,28	0,57
Уровень NTproBNP, пг/мл	4317 (2673-7123)	6178 (3982-14858)	0,02
Частота антенатальной летальности реципиента с кардиомиопатией	11,9% (5 из 42)	26,8% (11 из 41)	0,11

Беременным с ФФТС I – IV стадий выполнялось эхокардиографическое исследование плодов, по результатам которого в 54,2% (83 из 145) случаях диагностирована кардиомиопатия реципиента.

Наиболее легко диагностируемыми эхографическими признаками кардиомиопатии реципиента являются гипертрофия миокарда и кардиомегалия. 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, $p=0,04$.

Анализ индекса производительности миокарда (Тэй-индекс) левого желудочка не выявил статистических отличий при разных стадиях ФФТС. При этом значения Тэй-индекса при кардиомиопатии были статистически

больше – 0,53, чем в случаях ФФТС без кардиомиопатии реципиента – 0,41, $p < 0,001$.

Под действием измененной гемодинамики, возникающей при ФФТС, возможно формирование таких анатомических нарушений (пороков) 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, $p = 0,03$.

В таблице 16 представлена частота встречаемости эхографических маркеров кардиомиопатии реципиента при разных стадиях ФФТС.

Таблица 16.

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

Постнатальная диагностика признаков кардиомиопатии.

У 25,4% (17 из 67) новорожденных были выявлены признаки кардиомиопатии. Общая частота постнатальной кардиомиопатии при I-II и III-IV стадиях ФФТС статистически не различалась – 27% и 23,3% соответственно, $p=0,78$. При этом сравнение частоты при I-II и III-IV стадиях ФФТС таких эхографических признаков как кардиомегалия, стеноз ЛА, дисфункция АВ-клапанов, гидроперикард показало статистически значимое различие. Частота эхографических признаков кардиомиопатии новорожденного представлена в таблице 17.

Таблица 17.

Эхографические маркеры кардиомиопатии новорожденного.

	I и II ст. ФФТС n = 10	III и IV ст. ФФТС n = 7	p
Гипертрофия миокарда, % (n)	90% (9)	100% (7)	>0,99
Кардиомегалия, % (n)	40% (4)	57,1% (4)	0,02
Стеноз легочной артерии, % (n)	40% (4)	57,1% (4)	0,02
Дисфункция клапанного аппарата, % (n)	10% (1)	42,9% (3)	<0,001
Гидроперикард, % (n)	20% (2)	42,9% (3)	0,007

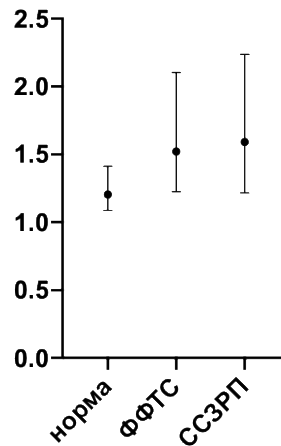
3.5. Влияние строения монохориальной плаценты на развитие специфических осложнений беременности.

Проведено исследование 150 монохориальных плацент, из них 73 плаценты при нормальном течении беременности, 44 при фето-фетальном трансфузионном синдроме и 33 при синдроме селективной задержки роста плода. В зависимости от наличия данных особенностей течения беременности все плаценты были разделены на три группы. Проведён анализ отношения плацентарной территории плодов в трёх группах. В группе нормы медиана отношения плацентарной территории

составила 1,2 (1,1; 1,4), при ФФТС - 1,5 (1,2; 2,1), и при ССЗРП - 1,6 (1,2; 2,2) (рис. 44)

Рисунок 44. Отношение плацентарной территории плодов в норме, при ФФТС и ССЗРП.

отношение плацентарной территории



Таким образом, отношение плацентарной территории плодов при нормально протекающей монохориальной беременности было статистически меньше, чем при ФФТС и ССЗРП, $p=0,005$.

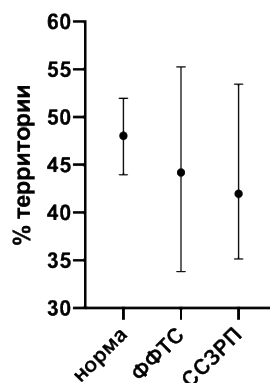
Кроме того, в каждой из групп была оценена частота беременных с выраженным несоответствием плацентарных территорий плодов. Несоответствие считалось выраженным при отношении плацентарной территории плодов более 1,5. Так, в группе нормы частота составила 17,8 %, в то время как в группах ФФТС и ССЗРП она составляла 56,8% и 57,6% соответственно, $p<0,001$.

В ходе исследования оценивалась частота аномального (оболочечного и краевого) отхождения пуповин от плаценты. Статистически значимой разницы в частоте аномального отхождения пуповин в группах выявлено не было: норма – 54,1%, ФФТС – 57,9% и ССЗРП – 54,4%, $p=0,84$. Дополнительно проанализирован процент плацентарной территории плода с аномальным отхождением пуповины. Так при нормальном течении беременности медиана процента плацентарной территории составила 48%

(43,9; 51,9), при ФФТС - 44,2% (33,8; 55,3), а при ССЗРП 41,9% (35,1; 53,4) (рис. 45).

Рисунок 45. Процент плацентарной территории плодов с аномальным отхождением пуповины в норме, при ФФТС и ССЗРП.

процент плацентарной территории

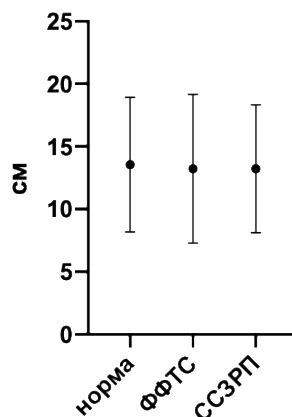


Таким образом, анализ показал, что при ССЗРП плацентарная территория плода с аномальным отхождением пуповины статистически меньше, чем в норме и при ФФТС, $p=0,04$.

Проанализировано расстояние между местом отхождения пуповин от плаценты в группах. Статистически значимого различия медианы расстояния прикрепления пуповин выявлено не было: норма – 13,7 см (10; 18,2), ФФТС – 13,3 см (10; 17,8), ССЗРП – 13,3 см (8,4; 17,4), $p=0,93$ (рис. 46)

Рисунок 46. Расстояние между отхождением пуповин в норме, при ФФТС и ССЗРП.

расстояние м/у пуповинами



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 18.

Таблица 18.

Характеристика монохориальной плаценты при нормальном течении беременности, 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.

3.6. Сравнение эффективности различных методов антенатального лечения ФФТС и тактик ведения беременности осложненной СОАП

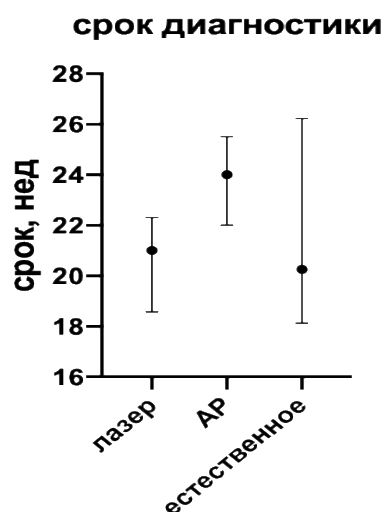
3.6.1. Оценка перинатальных исходов монохориальной двойни осложненной ФФТС при различных методах антенатального лечения: амниоредукции и лазерной коагуляции сосудистых анастомозов.

Проведен проспективный анализ течения 253 монохориальных диамниотических беременностей, из них 153, осложненные фето-фетальным трансфузионным синдромом, вошли в основную группу; а 100 неосложненных беременностей в контрольную. В зависимости от тактики ведения беременности основная группа была разделена на подгруппы: в 1 подгруппу вошли 126 пациенток, которым проводилась фетоскопия и лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты, во 2 подгруппу – 11 пациенток, которым выполнялась амниоредукция, и 3 подгруппу составили 16 беременных с естественным течением ФФТС, т.е. внутриутробное лечение не проводилось.

Первая стадия ФФТС была выявлена у 16,3% (25) беременных, вторая у 49,1% (75), третья у 21,6% (33), четвертая – 7,8% (12) и пятая у 5,2% (8). Среди исследуемых подгрупп различались стадии фето-фетального трансфузионного синдрома. В подгруппе лазерной коагуляции наиболее часто встречалась вторая стадия, амниоредукции – первая, а естественного течения ФФТС - четвертая и пятая стадии, $p < 0,01$.

В подгруппах достоверно различался срок диагностики ФФТС: он был наибольшим в подгруппе амниоредукции – 24 недели, в то время как в первой и третьей подгруппах медиана срока диагностики составила 21 и 20,3 недели соответственно, $p = 0,01$ (рис. 47).

Рисунок 47. Срок диагностики ФФТС в подгруппах. Данные представлены как Me (Q1; Q3).



Средний возраст беременных в исследуемых группах различался статистически, он был меньше у пациенток с ФФТС – 30,2 года, в то время как в контрольной группе составлял 33,3, $p < 0,001$. Сравнение возраста беременных в подгруппах не выявило статистически значимых различий.

Сравнение как в группах, так и подгруппах таких характеристик как индекс массы тела беременных, паритет показало отсутствие значимых различий.

Количество беременностей наступивших в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий было больше в контрольной группе – 30%, в основной оно составило 11,1%, $p = 0,002$. В подгруппах различие выявлено не было.

Частота таких осложнений беременности как гестационный сахарный диабет и преэклампсия не различалась в основной и контрольной группах. В подгруппах различие также выявлено не было.

Истмико-цервикальная недостаточность (укорочении шейки матки менее 25мм по данным трансвагинальной эхографии) статистически чаще встречалась у беременных с ФФТС – 35,9%, при неосложненной беременности только в 17% случаев, $p = 0,001$. Разница в подгруппах обнаружена не была. Проанализировано влияние степени выраженности

многоводия на развитие ИЦН в основной группе. Установлено, что у пациенток с ИЦН максимальный вертикальный карман был статистически больше (медиана 13 см), по сравнению с теми, у кого длина шейки матки была в норме, медиана МВК - 11,5 см, $p=0,04$. При этом статистически значимого различия срока родов у беременных основной группы с ИЦН и без укорочения шейки матки выявлено не было, 31,8 (28,3; 34,3) и 31,7 недель (26,5; 34,6) соответственно, $p=0,64$.

Частота антенатальной летальности преобладала в основной группе – 51,6% (79), по сравнению с контрольной – 1% (1), $p<0,001$, отношение шансов 105,7 (95% доверительный интервал 18,5 – 1076). Сравнение частоты антенатальной гибели в подгруппах показало отсутствие статистически значимой разницы. Однако, подсчёт всех случаев внутриутробной гибели, т.е. количества погибших плодов к общему числу плодов в каждой подгруппе, показал преобладание данного показателя при естественном течении ФФТС – 53,1% (антенатально погибли 17 плодов из 32), в подгруппах лазерной коагуляции и амниоредукции он составлял 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 из первой подгруппы, у 1 из второй и у 5 из третьей. Наиболее часто внутриутробно погибал донор в 26 случаях, реципиент в 16, $p=0,13$. Антенатальная гибель обоих близнецов произошла в 6 случаях (37,5%) при естественном течении ФФТС, у 2-х пациенток при амниоредукции (18,2%) и у 29 при лазерной коагуляции (23%) (табл. 19).

Таблица 19.

Аntenатальная летальность при ФФТС.

	Все случаи ФФТС n=153	ФЛКА n=126	АР n=11	Естественное течение n=16	p
Аntenатальная гибель обоих плодов	24,2% (37)	23% (29)	18,2% (2)	37,4% (6)	0,39
Аntenатальная гибель одного плода	27,4% (42)	28,6% (36)	9,1% (1)	31,3% (5)	0,36
Аntenатальные потери отсутствуют	48,4% (74)	48,4% (61)	72,7% (8)	31,3% (5)	0,11

Исход течения беременности осложнённой ФФТС в подгруппах оценивался на основании расчета общей (одного или обоих плодов) выживаемости. В первой подгруппе данный показатель составил 77,8%, во второй - 81,8% и в третьей 62,5%.

Самым распространенным способом родоразрешения в изучаемой когорте было кесарево сечение 66,8%. При этом его частота в основной (60,8%) и контрольной (76%) группах достоверно различалась, $p=0,01$. Сравнение частоты оперативного родоразрешения в зависимости от тактики ведения беременности осложненной ФФТС не выявило значимого различия, $p=0,14$.

Большинство беременных, 179 (70,8%) пациенток, были родоразрешены до 36 недель. Частота родоразрешения монохориальной двойни осложненной ФФТС до 36 недель составляла 84,9% (130), неосложненной – 49% (49), $p<0,001$. Сравнение частоты родоразрешения до 36 недель в подгруппах показало отсутствие значимого различия, $p=0,45$.

В ходе исследования было оценено влияние антенатальной гибели плода на сроки родоразрешения выжившего близнеца. Медиана срока родов при данном осложнении была выше, чем при его отсутствии и составляла 34,7 (31; 38) и 32,3 (29,2; 34,4) недель соответственно, $p=0,002$. Сравнение срока родоразрешения при антенатальной гибели плода выявило наибольшее различие в подгруппе с естественным течением ФФТС. Роды при антенатальной гибели происходили в среднем в 37 недель, в то время как при её отсутствии в 27,5, $p<0,001$. В подгруппе, где проводилась лазерная коагуляция анастомозов плаценты родоразрешение при антенатальной гибели 1 плода также проводилось в более поздние сроки – 33,7 недель против 32,7, когда выживали оба плода, $p=0,05$ (рис. 48).

Рисунок 48. Влияние антенатальной гибели на срок родоразрешения.

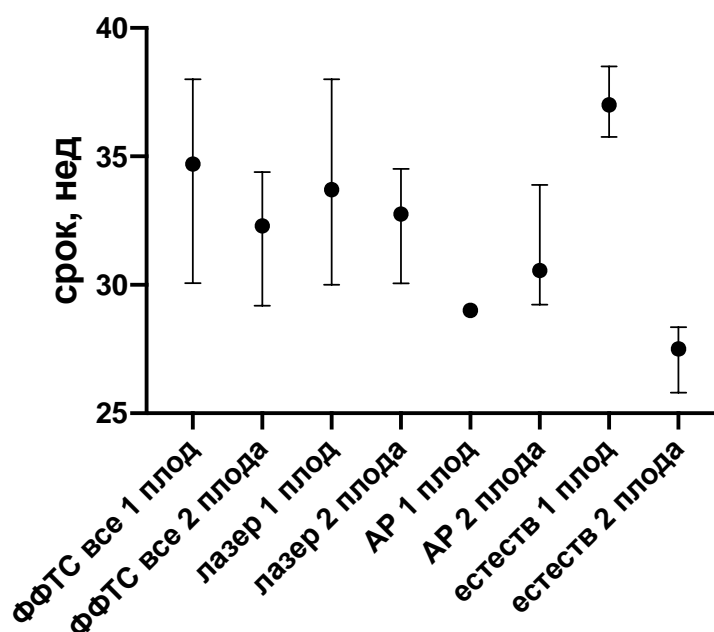


Таблица 20.

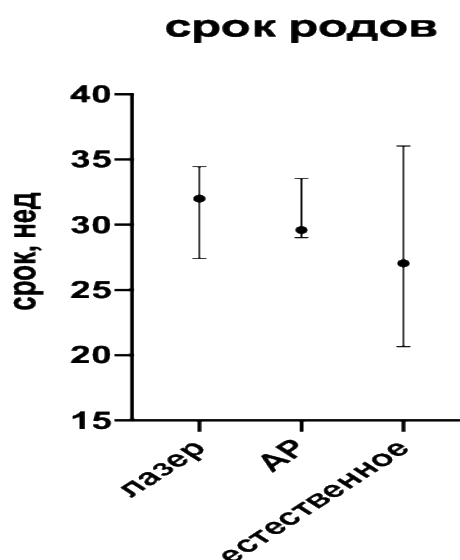
Характеристики исследуемых групп. Антенатальный период.

	Монохориальная неосложненная двойня n = 100	Монохориальная двойня Осложнённая ФФТС n = 153			p
		Лазерная коагуляция n = 126	Амнио- редукци я n = 11	Естественн ое течение ФФТС n = 16	p
Возраст беременной, лет	33,3 (5,1)	30,2 (5,3)			<0,001
		30,2 (5,3)	30 (3,7)	30,8 (4,8)	0,91
ИМТ, кг/м ²	24,6 (4,0)	25,9 (4,2)			0,31
		25,7 (4,2)	28 (3,5)	25,6 (4,2)	0,22
Первородящие, n (%)	53 (53%)	69 (45,1%)			0,16
		55 (43,7%)	4 (36,4%)	10 (62,5%)	0,3
Наступление беременности в результате ВРТ, n (%)	30 (30%)	17 (11,1%)			0,002
		13 (10,3%)	1 (9,1%)	3 (18,8%)	0,59
Гестационный сахарный диабет, n (%)	7 (7%)	9 (5,9%)			0,79
		8 (6,3%)	0	1 (6,3%)	0,69
Преэклампсия, n (%)	8 (8%)	6 (3,9%)			0,17
		5 (3,9%)	0	1 (6,3%)	0,71
ИЦН, n (%)	17 (17%)	55 (35,9%)			0,001
		44 (34,9%)	6 (54,5%)	5 (31,3%)	0,39
Аntenатальная гибель плода, n (%)	1 (1%)	79 (51,6%)			<0,001
		65 (51,6%)	3 (27,3%)	11 (68,8%)	0,11
Оперативное родоразрешение, n (%)	76 (76%)	93 (60,8%)			0,01
		77 (61,1%)	9 (81,8%)	7 (43,8%)	0,14
Родоразрешение до 36 недель, n (%)	49 (49%)	130 (84,9%)			<0,001
		108 (85,7%)	10 (90,9%)	12 (75%)	0,45

ИМТ – индекс массы тела. ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии. Жирным выделены значимые показатели, $p < 0,05$.

Сравнение гестационного возраста новорожденных показало значительное различие в исследуемых группах. Медиана гестационного возраста монохориальной двойни осложненной ФФТС составила 31,8 недели, в то время как при неосложненной – 36, $p < 0,001$. В подгруппах данный показатель статистически не различался. В подгруппе с лазерной коагуляцией он составил 32 недели, с амниоредукцией - 29,6, а при естественном течении ФФТС - 27,1, при этом статистически значимой разницы выявлено не было, $p = 0,17$ (рис. 49).

Рисунок 49. Срок родоразрешения в группах лазерной коагуляции, амниоредукции и естественного течения ФФТС.



Сравнение массы тела новорожденных основной и контрольной групп показало значительно меньшие медианные значения при ФФТС (1490 гр.), по сравнению с неосложнённой беременностью (2359 гр.), $p < 0,001$. Сравнение в подгруппах не выявило статистически значимого отличия.

Оценка состояния новорожденных проводилась на основании шкалы Апгар. В каждой из групп рассчитывалось количество детей, у которых в конце первой минуты после рождения оценка составляла менее 6 баллов, в конце пятой минуты менее 7. При монохориальной двойне осложненной ФФТС количество детей с низкими оценками по шкале Апгар было

значительно больше, чем при неосложненной – на первой минуте 21% и 4%, на пятой – 16,9% и 2% соответственно, $p < 0,001$.

Наибольшее количество новорожденных из монохориальной двойни осложненной ФФТС с низкими оценками по шкале Апгар было выявлено при естественном течении процесса (на 1-й минуте 46,7%, на 5-й – 37,5%), по сравнению с подгруппами, где проводилась лазерная коагуляция анастомозов плаценты (1-я минута - 17,8%, 5-я - 14,1%) и амниоредукция (1-я минута – 29,4%, 5-я – 23,5%), $p = 0,03$.

Сравнение частоты осложнений раннего неонатального периода показало их преобладание в группе монохориальной двойни осложненной ФФТС. Так, частота госпитализации в ОРИТН при ФФТС значительно превосходила таковую при неосложненной двойне, 78,5% и 48,2%, соответственно, $p < 0,001$. Сравнение данного показателя в подгруппах не выявило статистически значимых различий.

Длительность пребывания новорожденных в ОРИТН была больше при ФФТС, составляя 7 дней, в то время как при неосложненном течении беременности - 4, $p = 0,001$. Наибольшая длительность наблюдалась при амниоредукции (14,5) и естественном течении ФФТС (10), а наименьшая при лазерной коагуляции анастомозов (6), $p = 0,005$.

В ходе анализа неонатальной заболеваемости установлено повышение частоты неврологических осложнений у новорожденных с ФФТС – 26,2%, по сравнению с группой контроля – 5%, $p < 0,001$. Частота нарушений была значительно выше в подгруппах амниоредукции и естественного течения ФФТС – 47,1 и 46,7%, соответственно, по сравнению с подгруппой, где выполнялась лазерная коагуляция – 22,1%, $p = 0,05$.

Респираторные нарушения у новорожденных были выявлены только в группе с ФФТС в 25,6% случаев. Они преобладали в подгруппах амниоредукции (41,2%) и естественного течения ФФТС (60%), по сравнению с лазерной коагуляцией (20,9%), $p = 0,001$.

Ретинопатия новорожденных в основной группе встречалась значительно чаще, чем в контрольной – 6,7% и 1%, соответственно, $p=0,003$. Сравнение частоты развития ретинопатии в подгруппах показало её преобладание при амниоредукции – 29,4%, $p=0,005$.

Такие осложнения неонатального периода как некротизирующий энтероколит и острое почечное повреждение отмечались только у новорожденных основной группы. НЭК статистически чаще встречался при амниоредукции (29,4%) и естественном течении ФФТС (26,7%), по сравнению с группой лазерной коагуляции (5,5%), $p=0,005$. Статистически значимых различий частоты острого почечного повреждения в подгруппах не выявлено.

Случаи ранней неонатальной смертности отмечались только в группе новорожденных с ФФТС. Частота данного показателя составила 10,8% (21). Анализ неонатальной летальности в подгруппах показал её преобладание при естественном течении ФФТС – 40%, в первой подгруппе она составила 8,6%, во второй – 5,9%, $p=0,03$.

С целью подробного изучения случаев летальности были проанализированы такие показатели как срок родов, масса тела новорожденных, стадия ФФТС, а также кем являлся погибший ребёнок – донором или реципиентом. Выявлено наличие статистической разницы в сроке родоразрешения – погибшие дети были рождены в 26,6 (24,8; 28,7) недель, в то время как медиана родов при ФФТС составляла 31,8 (26,7; 34,4) недели, $p=0,001$. Медианные значения массы погибших детей статистически отличались от массы новорожденных с ФФТС, 740 (590; 985) и 1490 (950; 2042) грамм, соответственно, $p<0,001$. Стадии ФФТС также различались – у погибших новорожденных наиболее часто была третья стадия, тогда как у выживших – вторая. Среди 21 погибшего новорожденного 12 являлись донорами, а 9 реципиентами, $p=0,54$. Характеристика неонатального периода в группах представлена в таблице 21.

Таблица 21.

Характеристики исследуемых групп. Неонатальный период.

	Новорожденные из монохориальной неосложненной двойни n = 199	Новорожденные из монохориальной двойни осложнённой ФФТС n = 195			p
		Лазерная коагуляция n = 163	Амниоредукция n = 17	Естественное течение ФФТС n = 15	p
Гестационный возраст, нед.	36 (34; 36,53)	31,8 (26,7; 34,4)			<0,001
		32 (27,4; 34,5)	29,6 (29; 33,6)	27,1 (20,7; 36,0)	0,17
Масса тела новорожденного, гр.	2359 (2021; 2578)	1490 (950; 2042)			<0,001
		1640 (967; 2047)	1545 (995; 2040)	963 (740; 2980)	0,97
Оценка по Апгар 1 мин. <6 баллов, n (%)	8 (4%)	41 (21%)			<0,001
		29 (17,8%)	5 (29,4%)	7 (46,7%)	0,02
Оценка по Апгар 5 мин. <7 баллов, n (%)	4 (2%)	33 (16,9%)			<0,001
		23 (14,1%)	4 (23,5%)	6 (37,5%)	0,03
Госпитализация в ОРИТН, n (%)	96 (48,2%)	153 (78,5%)			<0,001
		124 (76,1%)	16 (94,1%)	13 (86,7%)	0,16
Длительность госпитализации в ОРИТН, сут.	4 (2; 7)	7 (3; 15)			0,001
		6 (3; 12,8)	14,5 (7,8; 31,8)	10 (2; 29,5)	0,005
Неонатальная смертность, n (%)	0	21 (10,8%)			<0,001
		14 (8,6%)	1 (5,9%)	6 (40%)	0,03
<i>Неврологическая</i> заболеваемость, n (%)	10 (5%)	51 (26,2%)			<0,001
		36 (22,1%)	8 (47,1%)	7 (46,7%)	0,05
<i>Респираторная</i> , n (%)	0	50 (25,6%)			<0,001
		34 (20,9%)	7 (41,2%)	9 (60%)	0,001
<i>Ретинопатия</i>	2 (1%)	13 (6,7%)			0,003
		7 (4,3%)	5 (29,4%)	1 (6,7%)	0,005
НЭК	0	18 (9,2%)			<0,001
		9 (5,5%)	5 (29,4%)	4 (26,7%)	0,005
<i>Острое почечное повреждение</i>	0	7 (3,6%)			<0,001
		5 (3,1%)	1 (5,9%)	1 (6,7%)	0,45

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

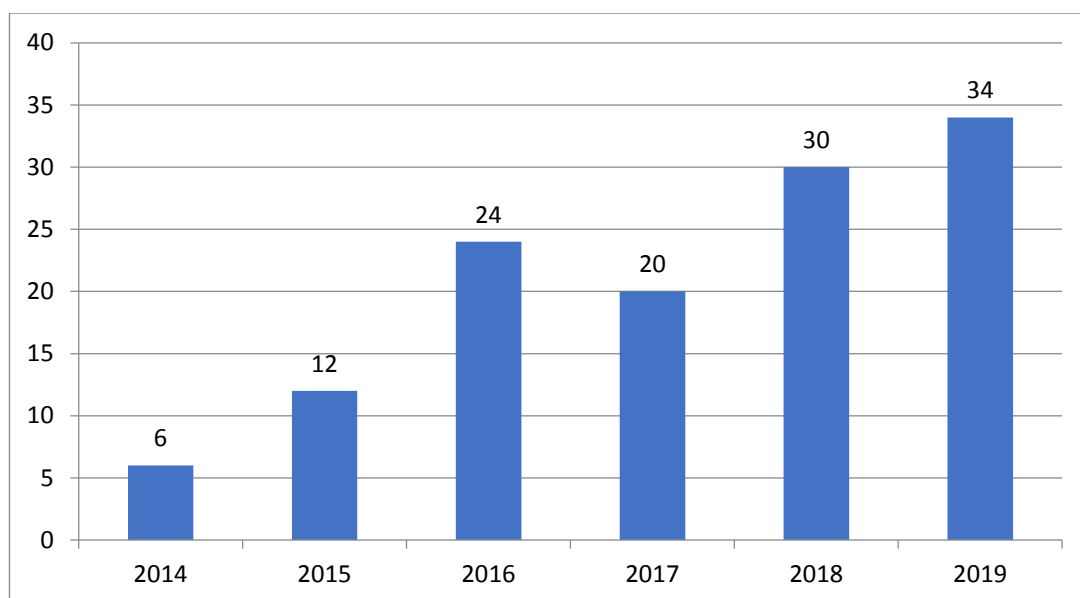
3.6.2. Изучение эффективности и безопасности фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты и прогнозирование послеоперационных осложнений.

Оценка влияния эффекта кривой обучения на результаты оперативного лечения ФФТС и частоту послеоперационных осложнений.

Средний срок диагностики ФФТС составил 21 неделю. Статистически значимой разницы в сроках диагностики разных стадий ФФТС выявлено не было, $p=0,44$.

Количество оперативных вмешательств по поводу ФФТС увеличивалось из года в год (рис. 50).

Рисунок 50. Количество оперативных вмешательств по поводу ФФТС.



В исследуемых группах оценивался срок выполнения ФЛКА – статистически значимой разницы выявлено не было, $p=0,58$. Различия в стадиях ФФТС в группах также обнаружены не были, $p=0,78$. Наиболее часто встречались II и III стадии ФФТС. Значимая разница локализации плаценты на передней или задней стенках между группами не обнаружена, $p=0,27$. Характеристики исследуемых групп представлены в таблице 22.

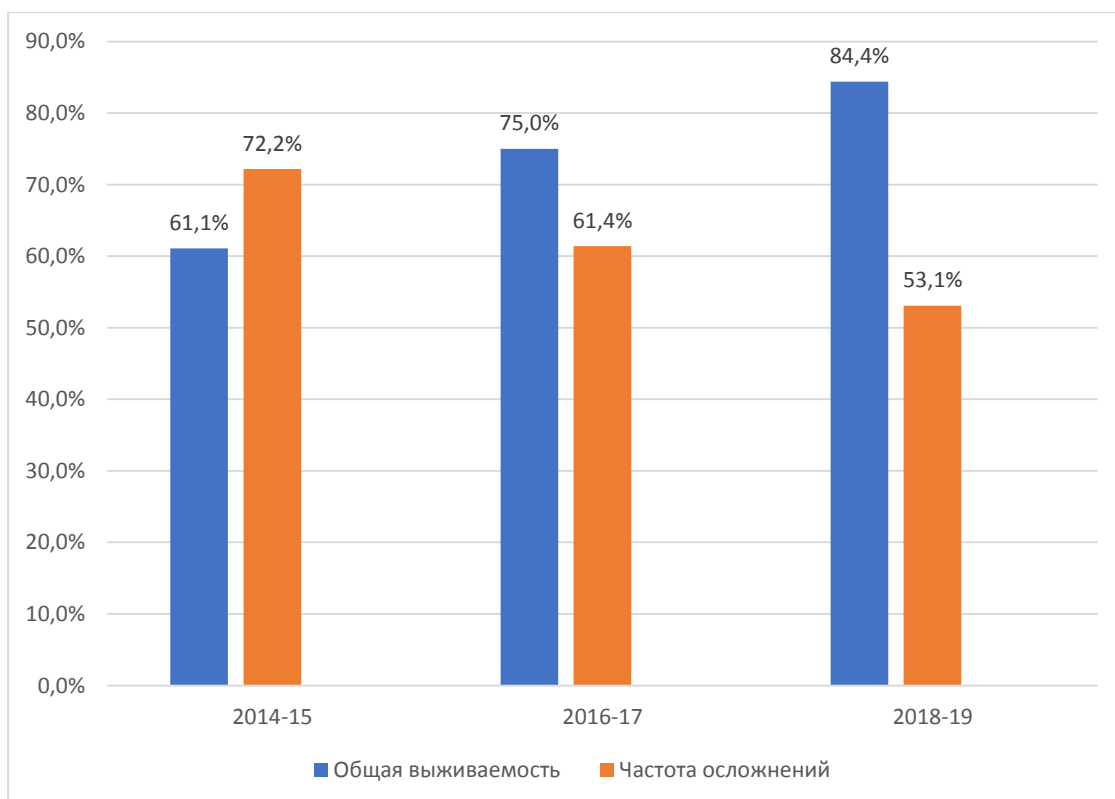
Таблица 22.

Характеристики групп. Предоперационное обследование.

	I группа	II группа	III группа	p
Срок беременности при ФЛКА	21,5 (19,5; 22,7)	21,4 (19,2; 23,4)	20,8 (19,3; 22,7)	0,58
Стадия ФФТС				0,78
I	11,9% (5)	11,9% (5)	9,5% (4)	
II	66,7% (28)	57,1% (24)	52,4% (22)	
III	14,3% (6)	21,5% (9)	33,3% (14)	
IV	7,1% (3)	9,5% (4)	4,8% (2)	
Локализация плаценты на передней стенке	64,3% (27)	35,7% (15)	50% (21)	0,27

В ходе исследования проанализированы исходы оперативного лечения ФФТС – общая выживаемость составила 77,8%, а выживаемость двух плодов - 49,2%. В группах оценивалась частота общей выживаемости и выживаемости двоих плодов (рис. 51).

Рисунок 51. Общая выживаемость и частота осложнений при оперативном лечении ФФТС.



В зависимости от количества проведенных операций выявлено увеличение частоты как общей выживаемости, так и выживаемости двоих плодов. Общая выживаемость в первой группе составила 61,9%, во второй - 81%, а в третьей – 88,1%, $p < 0,001$. Выживаемость двоих плодов в первой группе составила 38,1%, во второй – 47,6%, а в третьей – 59,5%, $p = 0,01$.

Исследование общей частоты послеоперационных осложнений в группах показало её сокращение с 64,3% в первой, до 52,4% в третьей, при этом различия не были статистически значимыми, $p = 0,11$. При этом отмечено статистически значимое снижение частоты такого послеоперационного осложнения, как рецидивирование ФФТС, отражающего совершенствование хирургических навыков. В первой и второй группах этот показатель составлял 11,9%, в то время как в третьей – 2,4%, $p = 0,03$. Частота прерывания беременности в послеоперационном периоде также превалировала в первой группе – 26,2%, и была наименьшей в третьей – 4,8%, $p = 0,03$.

Сравнение срока родоразрешения в группах показало его незначительное увеличение с 29,7 недель в первой, до 32 и 32,2 недель во второй и третьей, однако различия не были статистически значимыми $p = 0,06$. Также статистически не различалась частота родов до 30 недель в исследуемых группах, не смотря на то, что было выявлено её снижение с 38,1% в первой группе, до 19% в третьей, $p = 0,07$.

Выявлено статистически значимое различие массы тела новорожденных в группах – наименьшее в первой группе – 1183г, наибольшее во второй и третьей – 1800г и 1825г, соответственно, $p = 0,01$.

Отмечено прогрессивное снижение частоты неонатальной летальности – в первой группе данный показатель составлял 16,7%, во второй – 6,9% и в третьей – 4,8%, $p = 0,02$.

Показатели неонатальной заболеваемости, в первую очередь неврологическая и респираторная, также снижались от первой к третьей группе. Максимальные значения неврологических и респираторных

нарушений выявлены в первой группе – 33,3% и 35,7%, соответственно, а минимальные в третьей – 15,9% и 14,3%, $p=0,01$ и $0,001$.

Характеристики течения послеоперационного и неонатального периодов в исследуемых группах представлены в таблице 23.

Таблица 23.

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 послеоперационных 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
Аntenатальная гибель реципиента	9,5% (4)	19% (8)	14,3% (6)	0,45
Аntenатальная гибель донора	21,4% (9)	19% (8)	19% (8)	0,95
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
Частота родоразрешения до 30 недель	38,1% (16)	30,9% (13)	19% (8)	0,07
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
Неонатальная заболеваемость, % (n) <i>Неврологическая</i>	33,3 (14)	20,7% (12)	15,9% (10)	0,01
<i>Респираторная</i>	35,7% (15)	17,2% (10)	14,3% (9)	0,001
<i>Ретинопатия</i>	4,8% (2)	5,2% (3)	3,2% (2)	0,99

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. 52).

Рисунок 52. Кривая обучения ФЛКА. Оценка выживаемости двоих плодов.

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

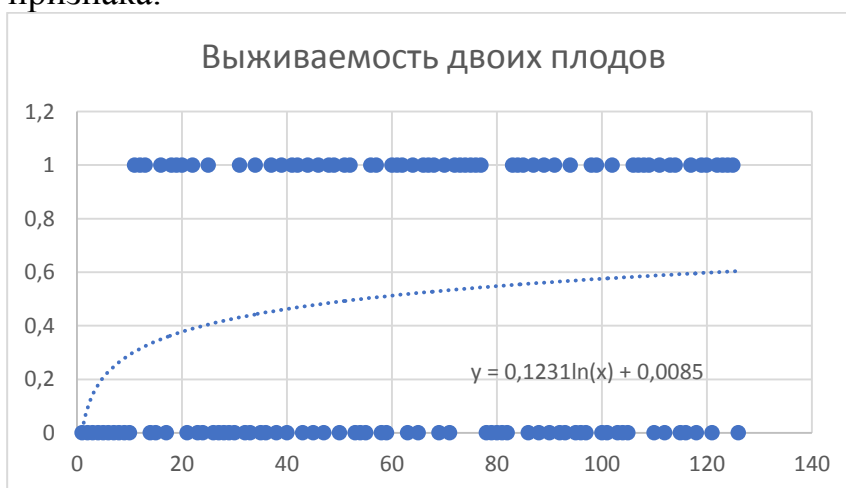
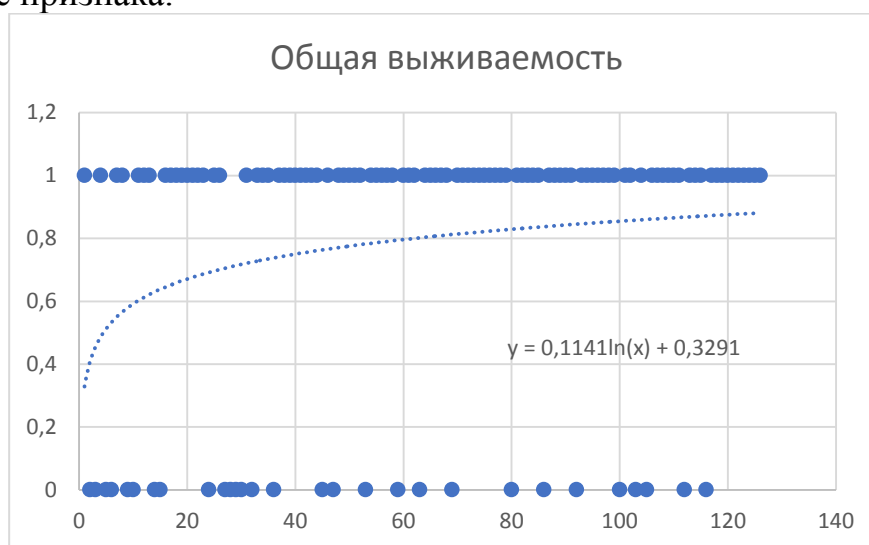


Рисунок 53. Кривая обучения ФЛКА. Оценка общей выживаемости плодов.

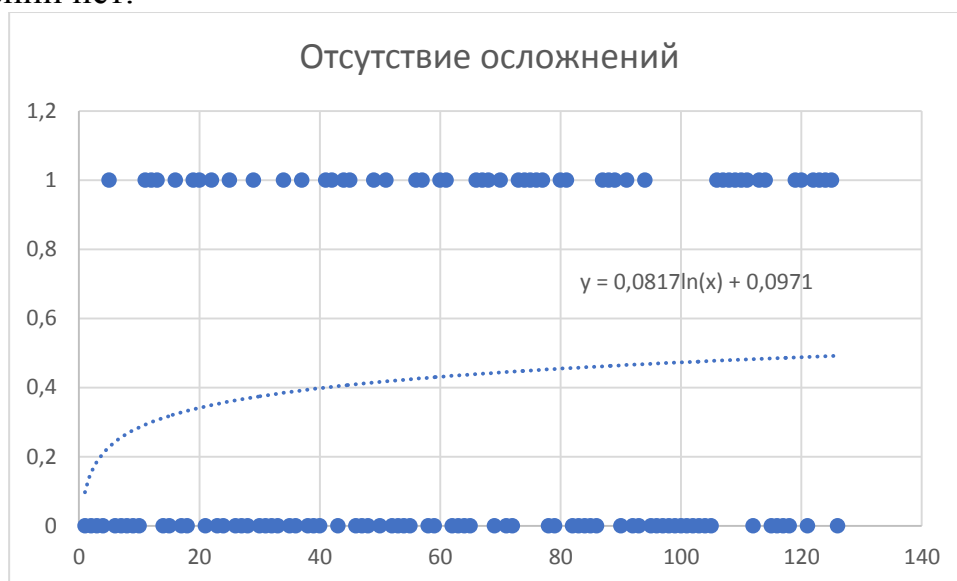
По оси абсцисс – число операций; по оси ординат – 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака.



В ходе исследования установлено, что в результате накопления опыта произошло увеличение общей выживаемости и выживаемости двоих плодов.

Рисунок 54. Кривая обучения ФЛКА. Оценка частоты послеоперационных осложнений.

По оси абсцисс – число операций; по оси ординат – 0 – осложнения есть, 1 – осложнений нет.

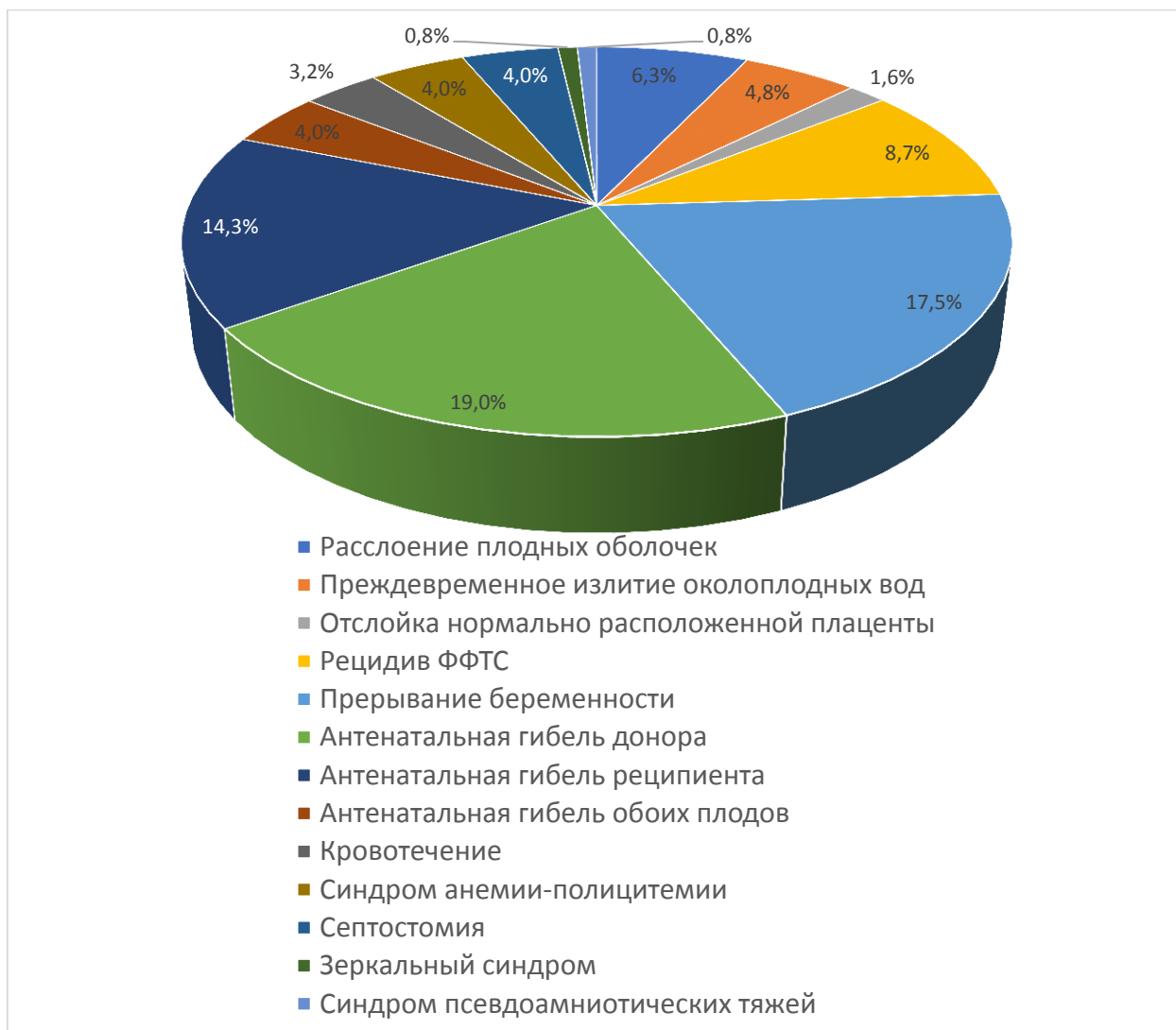


В ходе исследования установлено, что в результате накопления опыта произошло уменьшение количества послеоперационных осложнений.

Оценка осложнений оперативного лечения ФФТС.

В группе оперативного лечения фето-фетальной трансфузионной синдрома было подробно изучена частота и структура осложнений. Общая частота осложнений составила 58,7% (74 из 126). Наиболее частыми осложнениями оперативного лечения ФФТС являлись: антенатальная гибель плода-донора (19%) и плода-реципиента (14,3%), прерывание беременности (17,5%) и рецидивирование ФФТС (8,7%). Структура осложнений оперативного лечения ФФТС и их частота представлена на рисунке 55.

Рисунок 55. Структура и частота осложнений оперативного лечения ФФТС.



Структура и частота ранних и поздних осложнений ФЛКА представлена в таблице 24.

Таблица 24.

**Структура и частота ранних и поздних осложнений оперативного
лечения ФФТС.**

Вид осложнения	Все ФФТС n = 126	Ранние осложнения n = 54	Поздние осложнения n = 20	p
Общая частота осложнений	58,7% (74)	42,9% (54)	15,9% (20)	
Расслоение плодных оболочек	6,3% (8)	11,1% (6)	10% (2)	
Преждевременное излитие околоплодных вод	4,8% (6)	7,8% (4)	10% (2)	
Отслойка нормально расположенной 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	
Синдром анемии-полицитемии	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 псевдоамниотических тяжей	1 (0,8%)	0	5% (1)	

Влияние ранних и поздних осложнений ФЛКА на срок родов и частоту выживаемости представлена в таблице 25.

Таблица 25.

Влияние ранних и поздних осложнений ФЛКА на срок родов и частоту выживаемости.

	Нет осложнений (n = 52)	Ранние осложнения (n = 54)	Поздние осложнения (n = 20)
Срок ФКЛА	24,3 (0,32)	21,0 (2,7)	22,1 (2,1)
Срок родов	32,5 (2,8)	29,7 (6,6)	28,8 (3,9)
Интервал между ФЛКА и родами	8,2 (2,8)	8,6 (6,9)	6,7 (4,4)
Общая выживаемость	92,3% (48)	66,7% (36)	65% (13)
Выживаемость двоих плодов	86,5% (45)	11,1% (6)	50% (10)

В ходе исследования проанализированы исходы оперативного лечения ФФТС в зависимости от стадий. Наилучшие показатели общей выживаемости отмечались при первой и второй стадиях и составляли 85,7% и 81,1%, выживаемости двоих плодов – 64,3% и 55,4%. При третьей стадии синдрома данный показатель составил 75,9%. Наихудшие значения как общей выживаемости, так и выживаемости двоих плодов отмечались при четвёртой стадии - 44,4% и 22,2%, соответственно (табл. 26).

Таблица 26

Характеристики ФФТС с зависимости от стадий.

	I стадия n=14	II стадия n=74	III стадия n=29	IV стадия n=9	p
Срок диагностики ФФТС	22,15 (20,1; 23,1)	21,15 (19,1; 22,3)	21,5 (19,3; 23,2)	22,3 (20; 25,3)	0,44
Срок родоразрешения	32,2 (29,5; 35,1)	32,1 (27,5; 34,4)	32 (27,9; 34,5)	24,5 (22,4; 33,2)	0,28
Общая выживаемость, %	85,7%	81,1%	75,9%	44,4%	<0,001
Выживаемость обоих плодов, %	64,3%	55,4%	34,5%	22,2%	<0,001

Проанализировано влияние стадии ФФТС на частоту осложнений. Выявлена зависимость частоты осложнений оперативного лечения ФФТС от стадии: наименьшее количество осложнений отмечено при I стадии – 42,9%, наибольшее при IV – 77,8%, $p < 0,001$. Структура и частота всех осложнений оперативного лечения в зависимости стадии ФФТС представлена в таблице 27.

Таблица 27.

Осложнения оперативного лечения ФФТС.

Вид осложнения	Все ФФТС n=126	I стадия n=14	II стадия n=74	III стадия n=29	IV стадия n=9
Общая частота осложнений	58,7% (74)	42,9% (6)	56,8% (42)	65,5% (19)	77,8% (7)
Расслоение плодных оболочек	8 (6,3%)	0	6 (8,1%)	2 (6,9%)	0
Преждевременное излитие околоплодных вод	6 (4,8%)	0	6 (8,1%)	0	0
Отслойка нормально расположенной плаценты	2 (1,6%)	0	0	1 (3,5%)	1 (11,1%)
Рецидив ФФТС	11 (8,7%)	1 (7,1%)	6 (8,1%)	3 (10,3%)	1 (11,1%)
Прерывание беременности	22 (17,5%)	2 (14,3%)	11 (14,9%)	6 (20,7%)	3 (33,3%)
Аntenатальная гибель донора	24 (19%)	2 (14,3%)	16 (21,6%)	5 (17,2%)	1 (11,1%)
Аntenатальная гибель реципиента	18 (14,3%)	2 (14,3%)	7 (9,5%)	7 (24,1%)	2 (22,2%)
Аntenатальная гибель обоих плодов	5 (4%)	0	1 (1,4%)	2 (6,9%)	2 (22,2%)
Кровотечение	4 (3,2%)	0	1 (1,4%)	2 (6,9%)	1 (11,1%)
Синдром анемии-полицитемии	5 (4%)	1 (7,1%)	3 (4,1%)	0	1 (11,1%)
Септостомия	5 (4%)	1 (7,1%)	2 (2,7%)	1 (3,5%)	1 (11,1%)
Зеркальный синдром	1 (0,8%)	0	0	0	1 (11,1%)
Синдром псевдоамниотических тяжей	1 (0,8%)	0	0	1 (3,5%)	0

Оценка факторов риска неблагоприятного исхода оперативного лечения ФФТС.

Известно, что исходы оперативного лечения фето-фетального трансфузионного синдрома 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, кардиомиопатии плода реципиента, анемии у одного из плодов, укорочение шейки матки и выраженное многоводие реципиента. К факторам, затрудняющим выполнение фетоскопии и лазерной коагуляции анастомозов плаценты, 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.

Факторы, ухудшающие состояние плодов и течение беременности.

Стадии ФФТС.

В ходе исследования выявлено влияние стадии ФФТС на частоту общей выживаемости - максимальная при I – 85,7% и минимальная при IV – 44,4%, $p < 0,001$. Частота выживаемости обоих плодов при I стадии (64,3%), при IV (22,2%), $p < 0,001$. Срок оперативного лечения ФФТС статистически не различался в зависимости от стадии, $p = 0,44$. Статистически значимого влияния стадии ФФТС на частоту осложнений оперативного лечения ($p = 0,19$) и сроки родоразрешения ($p = 0,28$) выявлено не было. Частота и

структура осложнений в зависимости от стадий ФФТС представлена в таблице.

Сочетание с ССЗРП.

В исследуемой когорте эхографические признаки ССЗРП были выявлены в 56,3% случаев (71 из 126). Такие факторы как стадия ФФТС, срок оперативного вмешательства и локализация плаценты у беременных с ССЗРП и без него не различались. Частота осложнений оперативного лечения ФФТС не отличалась у беременных с ССЗРП (66,2% против 49,1%), $p=0,06$. Срок родоразрешения также статистически не отличался у пациенток с задержкой роста плода - медиана в обеих группах 32 недели. Частота общей выживаемости при ФФТС+ССЗРП составила 78,9% и не отличалась от остальных случаев - 76,4%, $p>0,99$. При этом 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%, $p=0,04$. Сравнение частоты антенатальной летальности плода-донора в послеоперационном периоде показало значительное влияние задержки его роста на данное осложнение. 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), $p=0,003$. Закономерно, что влияние ССЗРП на частоту антенатальной гибели реципиента выявлено было 16,9% (12) при ССЗРП и 10,9% (6) без него, $p=0,44$. Также было проанализировано влияние степени дискордантности веса на выживаемость плода-донора. Так медиана процента дискордантности веса в случае выживания донора составила – 32 (28; 40), при его антенатальной гибели – 36 (29,8; 46,3), $p=0,15$.

САП.

Синдром анемии-полицитемии был выявлен в 4% (5) случаях. У трёх беременных обнаружена II стадия САП, у одной III и у одной IV. Средний срок выполнения ФЛКА у данных пациентов составлял 22,9 недель. У троих беременных был выявлена II стадия ФФТС, у одной – I и у одной – IV

стадия. Средний срок проявления САП составил $4,3 \pm 2,2$ недели (2,3 – 7,5). Четырем пациенткам, из-за прогрессирования синдрома, выполнялась его внутриутробная коррекция в объеме внутриутробного переливания эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами, плоду с анемией. Средний срок оперативного вмешательства составил 26,8 недель. Случаев антенатальной летальности в данной когорте выявлено не было. Средний срок родоразрешения пациентов $30,6 \pm 1,6$ нед. (29 – 32,5). В одном случае отмечалась гибель новорожденного с анемией. Срок родов составлял 29,3 недели, вес погибшего новорожденного 840 гр.

Аномальное отхождение пуповины.

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 статистически выше, чем у плодов с нормальным отхождением: 27,4% против 9,4% среди плодов доноров, $p = 0,01$ и 36,1% против 5,6% среди реципиентов, $p < 0,001$.

Кардиомиопатия.

Частота кардиомиопатии плода-реципиента в исследуемой когорте составила 54,8%. Отмечалась четкая тенденция увеличения частоты кардиомиопатии по мере прогрессирования ФФТС при I стадии она составляла 36%, при IV – 100%, $p < 0,001$. Антенатальная летальность плода-реципиента с кардиомиопатией была значительно 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). При этом частота антенатальной летальности плода-реципиента с кардиомиопатией не зависела от стадий ФФТС - при I и II она составляла 11,9%, а при III и IV - 26,8%, $p = 0,17$.

В случае успешного внутриутробного лечения ФФТС отмечался регресс эхографических маркёров кардиомиопатии – в неонатальном периоде кардиомиопатия была диагностирована у 25,4% детей, в то время как антенатально в 54,8%.

ИЦН.

Среди всех осложнений оперативного лечения ФФТС особый интерес вызывало влияние укорочения шейки матки на прерывание беременности. В ходе анализа установлено, что частота прерывания беременности при ИЦН не отличалась от таковой без неё, 11,1% и 9,9% соответственно, $p>0,99$. Срок родоразрешения у беременных с ИЦН и без неё также статистически не различался, 31,8 (28,3; 34,3) и 31,7 (26,5; 34,6) недель соответственно, $p=0,64$.

Многоводие.

Проанализировано влияние многоводия на прерывание беременности в послеоперационном периоде. Статистически значимого различия значений максимального вертикального кармана пациенток, у которых беременность прервалась и среди тех, у кого пролонгировалась не выявлено, медиана 12 (10; 13) и 11,5 (10; 14,5) см, соответственно, $p=0,94$. При этом отмечено влияние выраженного многоводия на развитие ИЦН. У беременных с укорочением шейки матки МВК был больше (13 см), чем у пациенток с нормальной длиной (11,5 см), $p=0,04$.

Факторы, затрудняющие выполнение операции.

Локализация плаценты.

Из 126 прооперированных внутриутробно пациенток в половине случаев (63) плацента располагалась по передней стенке матки, и у 63 беременных – по задней. Срок оперативного лечения ФФТС статистически не различался в зависимости от локализации плаценты. Значимой разницы в степени тяжести ФФТС (стадии) при расположении плаценты на передней (медиана стадии ФФТС - II) и задней (медиана стадии ФФТС - II) стенках также выявлено не было, $p=0,41$. Статистический анализ показал наличие влияния локализации плаценты на срок родоразрешения. При расположении плаценты по 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%, $p<0,001$. Частота рецидивирования ФФТС в зависимости от локализации плаценты статистически не отличалась.

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).

Индекс массы тела беременной.

Все беременные исследуемой когорты были разделены на две группы: в первую вошли 69 пациенток с ИМТ до 25, а во вторую 57 с ИМТ более 25. Стадия ФФТС и локализация плаценты в группах не различались. Выявлено статистическое различие срока оперативного вмешательства – у беременных с ИМТ менее 25 операция выполнялась в 20,5 недель (19,1; 22,3), в то время как у беременных с ИМТ более 25 – в 22,2 (19,9; 24,1), $p=0,006$. Частота осложнений оперативного лечения ФФТС не отличалась у беременных с высоким ИМТ - 61,4%, в группе пациенток с индексом менее 25 – 56,5%, $p=0,59$. Срок родоразрешения у пациенток двух групп статистически не отличался, в первой он составлял 32,1 недели, во второй – 31,3, $p=0,07$. Частота общей выживаемости в группе с ИМТ менее 25 составила 85,5%, что было статистически больше, чем в группе с ИМТ более 25 – 66,7%, $p=0,02$. Частота выживания двоих плодов при этом не различалась у пациенток с разным ИМТ, $p=0,21$.

Влияние различных факторов риска на исход оперативного лечения ФФТС представлено в таблице 28.

Таблица 28.

Влияние факторов риска на исход оперативного лечения ФФТС.

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 реципиента	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, МВК более 13 см	52,2% (24 из 46)	32,1 (29; 34,6)	86,9%	60,9%
Передняя плацента	71,4% (45 из 63)	30,3 (25,5; 33,4)	71,4%	36,5%
ИМТ беременной более 25	61,4% (35 из 57)	31,3 (24,5; 34,2)	66,7%	42,1%

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

3.7. Сравнение эффективности консервативной и оперативной тактик ведения беременности осложненной синдромом обратной артериальной перфузии

В исследование вошли 50 пациенток с многоплодной беременностью осложненной синдромом обратной артериальной перфузии. Наиболее часто СОАП осложнял течение монохориальной диамниотической двойни 70% (35). При монохориальной моноамниотической двойне данное осложнение встречалось в 18% (9), дихориальной триамниотической тройне в 6% (3), монохориальной триамниотической тройне – 4% (2), дихориальной диамниотической тройне - 2% (1).

В первую группу с выжидательной тактикой ведения беременности вошли 13 пациенток с монохориальной диамниотической двойней, 3 с монохориальной моноамниотической двойней и 1 с дихориальной триамниотической тройней.

Вторую группу составили 22 беременные с монохориальной диамниотической двойней, 6 с монохориальной моноамниотической двойней, 2 с монохориальной триамниотической тройней, 2 с дихориальной триамниотической тройней и 1 с дихориальной диамниотической тройней.

Частота неблагоприятных перинатальных исходов в изучаемой нами 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), $p=0,02$.

В первой группе благоприятное течение беременности наблюдалось у 8 пациенток (47,1%), причем у 5 из них в сроке до 20 недель было отмечено полное самопроизвольное прекращение кровотока в пуповине и сосудах туловища плода с акардией. Неблагоприятные перинатальные исходы, включающие антенатальную гибель плода-помпы и прерывание беременности, в первой 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 второй группе благоприятный исход наблюдался в 81,8% беременных (27 из 33). Наиболее частым методом внутриутробного лечения СОАП, являлась интерстициальная лазерная коагуляция сосудов акардиального плода, которая проводилась в сроке $19,3 \pm 3,2$ недели. Данная операция выполнена 27 пациенткам, вошедшим в подгруппу А. Частота благоприятного исхода в данной подгруппе составила 81,5% (22 из 27). У 4 пациенток интерстициальная коагуляция сосудов плода с акардией была не полной, и кровоток сохранялся на протяжении всего срока беременности. При этом динамика роста акардиального плода была менее выраженной, чем до операции, и признаков кардиомиопатии и многоводия у плода-помпы отмечено не было. В 5 случаях (15,2%) наблюдались неблагоприятные исходы интерстициальной лазерной коагуляции сосудов акардиального плода – 4 случая антенатальной гибели плода-помпы в течение 7 суток после оперативного вмешательства и 1 случай самопроизвольного прерывания беременности.

Коагуляция и пересечение пуповины плода с акардией под контролем фетоскопии выполнена 6 пациентам из подгруппы В, в сроке беременности $21,2 \pm 2,4$ недели. Частота благоприятного исхода составила 83,3% (5 из 6). У одной пациентки в раннем послеоперационном периоде произошло преждевременное излитие околоплодных вод и прерывание беременности в сроке 19 недель 4 дня.

Таким образом, частота неблагоприятных исходов в группе с консервативным ведением беременности осложненной СОАП была статистически выше, чем в группе оперативного лечения, 52,9% и 18,2% соответственно, $p = 0,02$, отношение шансов 5,06 (ДИ 1,4 – 16,4). Сравнение частоты неблагоприятных исходов в зависимости от методов оперативного лечения СОАП не выявило значимых различий, $p > 0,99$.

40 (80%) беременных с СОАП были родоразрешены до 36 недель. Частота родоразрешения до 36 недель в группе консервативного ведения составила 70,6% (5 из 17), что было несколько меньше, чем при оперативном лечении СОАП - 84,8% (5 из 33), $p = 0,28$. Сравнение частоты родоразрешения до 36 недель в подгруппах показало отсутствие значимого различия, $p=0,73$.

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, $p=0,03$. Данный показатель в подгруппах статистически не различался.

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

Сравнение в подгруппах не выявило статистически значимого отличия.

Оценка состояния новорожденных проводилась на основании шкалы Апгар. В каждой из групп рассчитывалось количество детей, у которых в конце первой минуты после рождения оценка составляла менее 6 баллов, в конце пятой минуты менее 7. В группе консервативного ведения количество детей с низкими оценками по шкале Апгар было несколько меньше, чем при оперативном лечении - на первой минуте 1 (12,5%) и 4 (14,8%), на пятой - 1 (12,5%) и 3 (11,1%) соответственно, $p = 0,38$.

Сравнение частоты осложнений раннего неонатального периода показало их преобладание в группе оперативного лечения СОАП. Так, частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных из группы оперативного лечения составила - 51,9%, в то время как при консервативном ведении - 37,5%, $p = 0,03$. Сравнение данного показателя в подгруппах не выявило статистически значимых различий.

Длительность пребывания новорожденных в ОРИТН в сравниваемых группах статистически не различалась. Медиана длительности госпитализации в ОРИТН группы консервативного лечения составляла 6 дней, при оперативном лечении СОАП - 5, $p > 0,99$.

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). В ходе анализа случая летальности было установлено, что ребёнок был рожден на сроке 29 недель 5 дней, родоразрешение выполнено оперативно - путём кесарева сечения, вес новорожденного составил 1395 граммов, обращал на себя внимание общий отёчный синдром, вследствие развития сердечной недостаточности.

3.8. Алгоритмы ведения монохориальной многоплодной беременности.

Ультразвуковое исследование I триместра беременности до 11 недель:

- Подтверждение жизнеспособности эмбрионов – наличие сердцебиения у каждого эмбриона
- Определение срока беременности – по КТР большего эмбриона
- Определение типа хориальности и амниальности многоплодной беременности

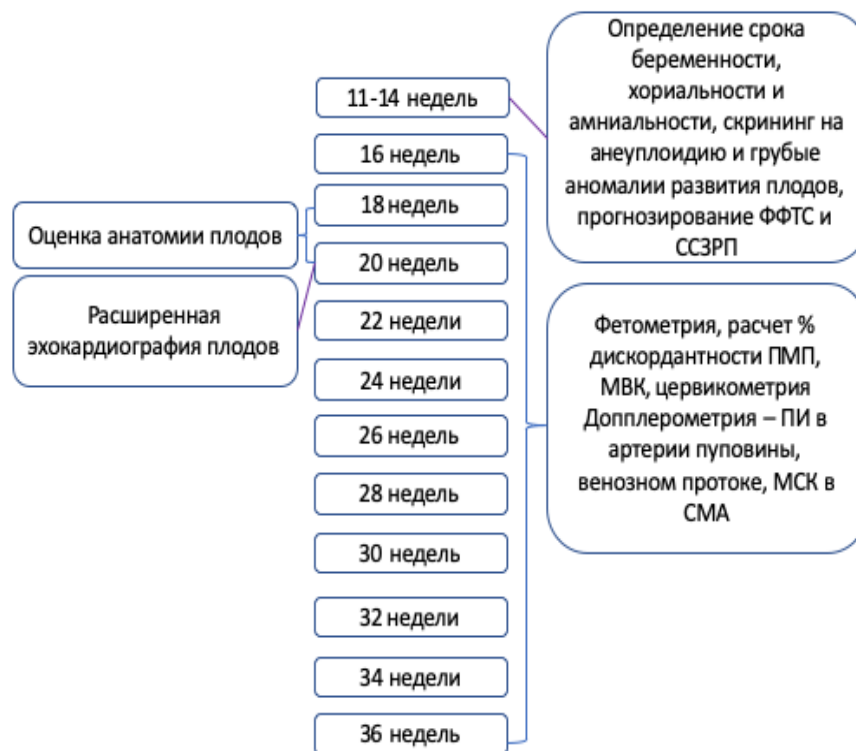
Ультразвуковое исследование I триместра беременности 11 – 13+6 недель:

- Подтверждение жизнеспособности плодов – наличие сердцебиения у каждого
- Определение срока беременности – по КТР большего плода
- Определение типа хориальности и амниальности многоплодной беременности
- Оценка маркёров хромосомных аномалий – ТВП, носовая кость, кровоток в венозном протоке, трикуспидальная регургитация, ЧСС
- Диагностика грубых аномалий развития плодов и СОАП
- Прогнозирование специфических осложнений монохориального многоплодия:
 - Ранние признаки ФФТС - дискордантность ТВП плодов, увеличение ТВП у одного из плодов более 95 перцентиля, аномальный кровоток в венозном протоке
 - Ранние признаки ССЗРП – дискордантность КТР более 6мм и ОЖ более 10%

Ультразвуковое исследование II - III триместра беременности:

- Подтверждение жизнеспособности плодов – наличие сердцебиения у каждого
- Определение типа хориальности и амниальности многоплодной беременности при первичном обращении, если отсутствуют данные I триместра
- Фетометрия с расчётом % дискордантности ПМП
- Диагностика аномалий развития плодов в 18-20 недель
- Расширенная ЭХО-КГ плодов в 20 недель
- Трансвагинальная цервикометрия
- Допплерометрия - ПИ в артерии пуповины, венозном протоке, МСК в СМА
- Диагностика специфических осложнений монохориального многоплодия:
 - ФФТС - маловодие у плода-донора (МВК <2см), многоводие у плода-реципиента (МВК >8-10см)
 - ССЗРП – дискордантность ПМП >25%, ОЖ более 10%, ПМП одного из плодов < 10 перцентиля
 - САП – МСК в СМА >1,5 МоМ у плода-донора, МСК в СМА <1,0 МоМ у плода-реципиента
 - СОАП – выявление плода с акардией или рудиментарным сердцем, ретроградного кровотока в сосудах пуповины плода с акардией

Алгоритм обследования неосложненной монохориальной двойни



Алгоритм обследования при ФФТС:

Предоперационное УЗ-исследование:

- Фетометрия с расчётом % дискордантности ПМП
- Допплерометрия плодов ПИ в артерии пуповины, венозном протоке, МСК в СМА
- ЭХО-КГ плода-реципиента
- Определение стадии ФФТС
- Выявление сочетания ФФТС с ССЗРП и/или САП
- Оценка локализации плаценты и места отхождения пуповин плода-донора и реципиента – определение возможного места расположения сосудистого экватора
- Определение расположения плодов в полости матки
- Трансвагинальная цервикометрия

Интраоперационный УЗ-мониторинг:

- Определение места доступа - напротив предполагаемого сосудистого экватора, для обеспечения оптимального обзора анастомозов
- Непрерывный УЗ-контроль при введении троакара в амниотическую полость плода-реципиента
- Контроль за состоянием плодов
- Оценка МВК при амниоредукции

Постоперационное УЗ-исследование:Раннее (1, 2 и 3-и сутки):

- Оценка состояния плодов – ЧСС, доплерометрия плодов ПИ в артерии пуповины, венозном протоке, МСК в СМА
- Исследование плаценты на предмет её отслойки
- Оценка состояния межплодовой перегородки, амниотических оболочек
- Изучение наполнения мочевого пузыря плода-донора
- Определение количества амниотической жидкости - измерение МВК плодов
- Определение наличия свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу
- Трансвагинальная цервикометрия

Позднее (7-ые сутки):

- Фетометрия с расчётом % дискордантности ПМП
- Определение количества амниотической жидкости - измерение МВК плодов
- Допплерометрия плодов ПИ в артерии пуповины, венозном протоке, МСК в СМА
- ЭХО-КГ плода-реципиента
- Трансвагинальная цервикометрия

Алгоритм обследования при ССЗРП:

- Фетометрия с расчётом % дискордантности ПМП
- Оценка в динамике роста плода с задержкой по ПМП, размерам головы, живота и костям конечностей
- Оценка количества амниотической жидкости плодов – измерение МВК
- Допплерометрическая оценка кровотока плодов в артерии пуповины (спектр, ПИ), венозном протоке (спектр, ПИ), средней мозговой артерии (ПИ, МСК)
- Определение типа ССЗРП
- Выявление сочетания ССЗРП с ФФТС и/или САП
- Оценка места отхождения пуповин от плаценты у плода с задержкой роста и у нормально растущего плода
- Трансвагинальная цервикометрия
- До 26 недель кратность обследований 1 раз в 2 недели
- После 26 недель – исследования 1 раз в неделю
- Неблагоприятные прогностические признаки – декомпенсация плода

плода с задержкой роста:

- прогрессирующее нарушение кровотока (трансформация положительного диастолического кровотока в артерии пуповины в нулевой или реверсный, появление реверсной А-волны в венозном протоке),
- нарастание маловодия,
- отсутствие роста в динамике

Алгоритм ведения беременности осложнённой ССЗРП:

ГЛАВА IV ОБСУЖДЕНИЕ

Многоплодная беременность сопровождается высоким риском развития осложнений как со стороны матери, так и со стороны плодов. В связи с чем, ведение многоплодной беременности требует особого внимания со стороны акушера-гинеколога, врача ультразвуковой диагностики, специалистов смежных специальностей. Широкое использование вспомогательных репродуктивных технологий, привело к увеличению частоты многоплодных беременностей в последние десятилетия. Несмотря на то, что большинство многоплодных беременностей наступивших в результате ЭКО являются dizиготными, и, следовательно, дихориальными, частота монохориальных двоен при использовании вспомогательных репродуктивных технологий также повышена - 1 из 20 двоен наступившая в программе ЭКО будет монохориальной (Derom C, Leroy F, Vlietinck R, Fryns JP, Derom R., 2006). Монохориальный тип многоплодия несёт дополнительные риски развития специфических осложнений, возникающих из-за неравного деления плаценты и общего кровообращения, не характерных для дихориальной двойни. Это связано с уникальной ангиоархитектоникой монохориальной плаценты. Неравномерное распределение кровотока со сбросом крови от одного плода к другому является причиной ФФТС и САП. Причиной возникновения ССЗРП является неравномерное деление территории плаценты между близнецами. В основе возникновения синдрома обратной артериальной перфузии лежит несбалансированный кровоток через сосудистые анастомозы. Некоторые из представленных выше осложнений поддаются внутриутробной коррекции, в связи с чем их своевременная диагностика и определение степени выраженности осложнений позволяют провести необходимые лечебные мероприятия. Ультразвуковая диагностика играет ключевую роль в ведении многоплодной беременности. Исследование в первом триместре беременности имеет первостепенное значение для определения типа

многоплодия - хориальности и амниальности, оценки риска хромосомных аномалий и выявления грубых врожденных пороков развития. По данным Lee с соавт. (Lee YM, Cleary-Goldman J, Thaker HM, Simpson LL, 2006) чувствительность и специфичность, а также положительные и отрицательные прогностические значения определения типа хориальности в сроке беременности до 14 недель составляют 89,8 и 99,5; 97,8 и 97,5% соответственно. Dias с коллегами выполнил ретроспективное исследование 613 многоплодных беременностей, в котором тип хориальности определялся на основании эхографии в первом триместре (Dias T, Arcangeli T, Bhide A, Napolitano R, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B., 2011). Хориальность подтверждалась с помощью гистологического исследования (n = 340) и дискордантности пола плодов (n = 273), при этом точность ультразвуковой диагностики составила 99,8%, с чувствительностью - 100% и специфичностью - 99,8%.

В нашем исследовании тип многоплодной беременности устанавливался антенатально на основании эхографии в I и II триместрах и подтверждался гистологическим исследованием последа. Случаев неточной диагностики типа хориальности выявлено не было.

В случае наблюдения монохориальной двойни необходимо помнить о риске возникновения специфических осложнений, таких как ФФТС, ССЗРП, САП и СОАП. Вероятность развития перечисленных выше осложнений требует проведения регулярных ультразвуковых исследований – 1 раз в 2 недели начиная с 16 недель, включающих оценку большого количества эхографических параметров. Это необходимо для своевременного выявления осложнений и проведения их внутриутробной коррекции, что позволит спасти одного или обоих близнецов. Регулярные, 1 раз в 2 недели, эхографические исследования неосложненной монохориальной двойни в третьем триместре беременности направлены на оценку состояния плодов, их роста, и определения оптимального времени и метода родоразрешения. И наконец, в случае естественных родов, после рождения первого близнеца

эхография незаменима для определения положения второго и, при необходимости, используется в ходе наружного или внутреннего поворота (Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Калашников С.А., 2011). Таким образом, с первого триместра до момента рождения эхография играет незаменимую роль в оптимизации ведения многоплодной беременности.

Комплексный подход ведения монохориальной двойни и возможность антенатальной терапии осложнений обеспечивает благоприятный исход в 90% случаев (Acosta-Rojas R, Becker J, Munoz-Abellana B, Ruiz C, Carreras E, Gratacos E, 2007). Большинство потерь (80%) происходит до 24 недель, и, как упоминалось выше, они вызваны специфическими осложнениями монохориального многоплодия, суммарная частота которых по данным литературы превышает 30% (Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghan T, et al., 2008).

В исследуемой нами когорте частота специфических осложнений составила 75,6%. Это объясняется тем, что наш Центр являясь акушерским учреждением третьей группы, аккумулирует наиболее тяжелые случаи.

Перинатальная смертность при многоплодии в 4-7 раз выше, чем при одноплодной беременности (Chitrit Y, Filidori M, Pons JC, Duyme M, Papiernik E, 1999). Столь высокий показатель можно объяснить недоношенностью, специфическими осложнениями и врожденными аномалиями развития. За последние десятилетия в развитых странах зарегистрировано значительное снижение перинатальной смертности при многоплодии - с 60% в 1960-е гг. до 12% в 2000-е (Carr SR, Aronson MP, Coustan DR., 1990; Tessen JA, Zlatnik FJ., 1991; Ezra Y, Shveiky D, Ophir E, Nadjari M, Eisenberg VH, Samueloff A, et al., 2005). Эти изменения объясняются внедрением комплексного подхода ведения беременности, включающего определение типа многоплодия, тщательный ультразвуковой мониторинг состояния плодов, своевременную диагностику осложнений и их антенатальную коррекцию. Ortibus с соавт. провели исследование 136 монохориальных двоен: в 90% беременностей были рождены два живых ребенка, в 4% - только один и в 6% ни одного

(Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, Vandenbussche FP, Walther FJ, Diemert A, 2009). При этом частота ФФТС составляла 9%, ССЗРП – 19%. Общая антенатальная летальность в данном исследовании составила 26,7%, а неонатальная – 5,9%, в основном за счёт специфических осложнений монохориального многоплодия. В группе неосложненного течения монохориальной двойни частота антенатальной летальности составила 1%, а случаи неонатальной и вовсе отсутствовали. Частота антенатальной летальности при специфических осложнениях монохориального многоплодия в данном исследовании составила 34,9%, неонатальной – 8,7%. Таким образом наличие специфических осложнений монохориального многоплодия увеличивает риск антенатальной гибели плода более чем в 50 раз (отношение шансов 53,2 (95% доверительный интервал 9,8 – 540)). Наибольшая частота антенатальной летальности наблюдалась при ФФТС – 51,6%. Так же часто встречалась при СОАП (30%) и САП (20%). Среди всех специфических осложнений монохориального многоплодия антенатальная гибель реже всего встречалась при ССЗРП – 12,5%. По данным Suzuki частота неблагоприятных исходов монохориальной беременности, неосложненной на сроке 28 недель, достигает 6% за счёт поздней манифестации таких патологических состояний как острая фето-фетальная трансфузия, синдром анемии-полицитемии и спонтанная гибель одного из плодов (Suzuki, 2016). По данным мета-анализа, предполагаемый риск антенатальной гибели и неонатальной летальности при неосложненной монохориальной двойне, родоразрешенной в 34 недели, составил 0,9 (95% ДИ 0,1 - 3,4) и 12,1 (4,2 - 34,3), соответственно. Риск смерти новорожденных был выше, чем риск мертворождения при сроке 34 недели, что подтверждает информацию о роли недоношенности в развитии данного осложнения (*Fiona Cheong-See et al.*, 2016).

Считается, что основными причинами перинатальной заболеваемости и смертности при многоплодной беременности являются преждевременные роды и низкий вес новорожденных (Сичинава Л.Г., Калашников С.А.,

Панина О.Б., 2013; Шакая М.Н., Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., и др, 2019). Частота преждевременных родов при многоплодии выше, чем при одноплодной беременности, а у монохориальной двойни гораздо выше, чем у дихориальной. Средний срок родов при одноплодной беременности составляет 39 недель и 35 недель при двойне. 55% беременностей двойней родоразрешаются до 37 недель. А частота преждевременных родов в сроке до 32 недель при одноплодной беременности составляет 1-2%, дихориальной двойне – 5,5% и 9,2% при монохориальной (Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V., 2010).

В нашем исследовании частота преждевременных родов составила – 77,3 %, а родоразрешения до 32 недель – 21,5%, что значительно выше по сравнению с данными литературы. Частота родоразрешения до 36 недель среди осложненных монохориальных двоен составила 85,1% (263), не осложненной – 49% (49), $p < 0,001$. Столь высокие показатели могут быть связаны с тем, что в наш Центр направляются осложненные случаи и иногда не совсем своевременно.

Средний гестационный возраст монохориальных близнецов в нашем исследовании составлял $32,7 \pm 4,2$ недели, медиана 33,7 (31; 35,8). Средний срок родоразрешения при двойне, о которых сообщалось в предыдущих исследованиях, составляет 35,6 недель; это различие может быть объяснено высокой частотой беременностей с осложнениями. Медиана гестационного возраста в нашем исследовании при неосложненной монохориальной беременностей составила 36,0 недель, а при наличии специфических осложнений - 32,8. По данным ряда исследований средний срок родов при неосложненном течении монохориальной диамниотической двойни составляет 36,7 недели (De Assunção RA, Liao AW, De Lourdes Brizot M, Krebs VJ, Zugaib M., 2010), что сопоставимо с полученными нами данными. Смит и соавт., оценили исходы течения 236 монохориальных диамниотических двоен и показали, что относительный риск родов до 32 недель достоверно выше при ФФТС (4,1; 95% ДИ 2.7–6.1) и ССЗРП (2,1; 95%

ДИ, 1,8–3,8), чем при неосложненной беременности ($p < 0,001$) (Smith NA, Wilkins-Haug L, Santolaya-Forgas J, Acker D, Economy KE, Benson CB, 2010). Что так же было подтверждено в ходе данного исследования – частота преждевременных родов при наличии специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности была значительно выше (85,1%), чем при неосложненной двойне (49%).

Низкая масса тела при рождении наблюдается чаще при многоплодии, чем при одноплодной беременности. Масса при рождении ниже 2500г. в 8,3 раза чаще встречается при двойне, чем при одноплодии, а менее 1500г. в 10 раз чаще. Среднее значение массы тела новорожденных в нашем исследовании составило – 1826 ± 699 гр, медиана массы – 1890 (1330; 2359), при этом оно значительно отличалось при неосложненном течении (2267 ± 480 гр.) и при специфических осложнениях монохориального многоплодия (1586 ± 683 гр.). По данным литературы масса тела новорожденных при нормальной монохориальной двойне в среднем составляет 2430г. (2069-2740), что практически аналогично результатам, полученным нами (Khalil AA, Khan N, Bowe S, et al., 2015).

Помимо недоношенности и низкой массы тела при рождении на высокую частоту перинатальной заболеваемости и смертности влияние оказывают непосредственно сами специфические осложнения монохориального многоплодия. Например, кардиомиопатия реципиента формирующаяся из-за гемодинамического дисбаланса при ФФТС или задержка роста при ССЗРП. Поэтому неонатальная заболеваемость среди осложненных двоен была закономерно выше. Общий уровень неонатальной заболеваемости в исследовании составил 29,6% (185). Анализ неонатальной заболеваемости выявил преобладание её частоты среди новорожденных из групп специфических осложнений беременности – 40,7%, по сравнению с неосложненной – 6%, $p < 0,001$. При этом наибольшая частота наблюдалась при ФФТС и САП, 54,9% и 44,4% соответственно. В структуре неонатальной

заболеваемости преобладали неврологические и респираторные нарушения. Полученные нами данные, подтверждаются рядом исследований, в которых установлено, что для монохориальной двойни характерна более высокая частота неврологической заболеваемости новорожденных, по сравнению с дихориальной, при чём в основном у перенёсших внутриутробно ФФТС (Shrim A, Weisz B, Gindes L, Gagnon R., 2010; McIntosh J, Meriki N, Joshi A, Biggs V, Welsh AW, Challis D, et al., 2014).

Таким образом, в ходе нашего исследования установлена частота неблагоприятных перинатальных исходов неосложненной монохориальной диамниотической двойни сопоставимая с ранее опубликованными научными трудами. При этом в группе специфических осложнений монохориального многоплодия отмечалась более высокая частота неблагоприятных исходов по сравнению с данными литературы, это может быть объяснено несвоевременной постановкой диагноза, несвоевременной госпитализацией, а также декомпенсацией состояния плодов, прогноз для которых был не благоприятным.

Одной из задач данного исследования являлся поиск ранних предикторов специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности. До настоящего времени диагностика специфических осложнений возможна только при наличии клинической картины, например при ФФТС это выявление маловодия донора и многоводия реципиента. Тем не менее, тактика ведения монохориальной беременности может быть более эффективной, если развитие осложнений будет спрогнозировано на ранних сроках. Установлено, что ряд эхографических параметров первого триместра может быть использован в качестве ранних маркеров специфических осложнений монохориальной беременности. Результаты проекта EuroTwin2Twin показали, что 73% монохориальных диамниотических двоен могут быть отнесены в группу высокого риска развития осложнений по данным ультразвукового исследования в первом триместре беременности и в 16 недель. Частота выживаемости у пациентов данной когорты составила

только 69% (Lewi L, Lewi P, Diemert A, Jani J, Gucciardo L, Van Mieghem T et al, 2008). В отличие от беременностей, отнесенных к группе низкого риска, где выживаемость составила 95%.

В основе развития ФФТС лежит гемодинамический дисбаланс анастомозов плаценты между близнецами. Это приводит к перегрузке объемом сердечно-сосудистой системы одного из плодов. По данным ряда авторов ранними проявлениями гемодинамического дисбаланса, развивающегося при ФФТС, могут быть увеличение ТВП у одного из плодов более 95 перцентиля и/или ее дискордантность более 0,6 мм (Casasbuenas A, Wong AE, Sepulveda W., 2008; Fratelli N, Prefumo F, Fichera A, Valcamonico A, Marella D, Frusca T., 2011). Это наблюдение было также подтверждено в ходе данного исследования - увеличение ТВП выше нормативных значений и её дискордантности у плодов выявлены среди беременных, у которых в последующем развился ФФТС (Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А., 2019). По данным Sebire с соавт. было установлено, что при увеличении ТВП у одного плода более 95-го перцентиля риск развития ФФТС повышается в 4 раза (Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaidis КН., 2000). В последующих работах Kagan и соавт. показали, что дискордантность ТВП более 20% (в среднем более 0,6 мм) встречается в 25% случаев монохориальной диамниотической беременности, и риск последующей ранней потери плода (до 20 недель беременности) или ФФТС при этом составляет около 30% (Kagan КО, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaidis КН., 2007). Дискордантность ТВП плодов имеет удовлетворительную чувствительность и специфичность в прогнозировании тяжелых случаев ФФТС, однако, такой скрининг до сих пор связан со значительными ложноположительными и ложноотрицательными результатами, так как частота обнаружения составляет всего 52%.

Ранним предиктором ФФТС, помимо увеличения и/или дискордантности ТВП, является патологический кровоток в венозном протоке. Венозный проток является важнейшим шунтом плода,

регулирующим поступление и распределение кислорода и питательных веществ. Изучение кровотока в венозном протоке является одним из наиболее эффективных методов оценки гемодинамики плода. Хорошо изучена роль изменения кровотока в венозном протоке в первом триместре беременности в качестве маркера хромосомных аномалий и пороков сердца плода (Prefumo F, Sethna F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B., 2005; Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaides KH., 2008). В основе этих изменений лежит дисфункция сердечно-сосудистой системы. Как было указано выше, ФФТС является результатом гемодинамического дисбаланса, для которого также характерно нарушение работы сердца. У пациентов с ФФТС уже в I триместре беременности диагностируются изменения кровотока в венозном протоке. Патологические изменения в венозном протоке проявляются повышением пульсационного индекса более 95 перцентиля, наличием «нулевого» или «реверсного» типа кровотока. Несмотря на то, что клиническая картина ФФТС развивается не раньше 16 недель, ранние признаки декомпенсации сердечной функции проявляются уже в 12 недель беременности (Matias A, Ramalho C, Montenegro N., 2005). При этом в более поздние сроки изменения кровотока в венозном протоке возникают только при III-IV стадиях ФФТС. Результаты данного исследования подтверждают значимость кровотока в венозном протоке в качестве предиктора развития ФФТС – при выявлении аномального кровотока вероятность развития ФФТС повышается в 15 раз. Использование комбинации маркеров – аномального кровотока в венозном протоке и изменений ТВП повышает прогностическую значимость данных параметров. Так при дискордантности ТВП у плодов $\geq 0,6$ мм и аномальном кровотоке в венозном протоке риск развития ФФТС увеличивается в 21 раз. В ходе нашего исследования было установлено, что увеличение ТВП > 95 перцентиля и аномальный кровоток в венозном протоке также является ранним маркером антенатальной гибели плодов. Вероятно, антенатальная гибель плодов во втором триместре беременности при отсутствии признаков ФФТС, возникает

вследствие острой гемотрансфузии от одного плода к другому, подтверждением этого являются описанные выше маркеры, которые отражают гемодинамический дисбаланс.

Известно, что диссоциированный рост плодов из двойни в первом триместре беременности ассоциирован с неблагоприятными исходами. Однако, по данным исследования STORK при отсутствии структурных или хромосомных аномалий разница КТР плодов является слабым предиктором неблагоприятных исходов, более значимым фактором риска является монохориальный тип плацентации, что подчеркивает важность правильного определения хориальности в первом триместре беременности (D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B, 2013). По данным Harper и соавт. в ретроспективном когортном исследовании было продемонстрирована высокая частота неразвивающейся беременности до 20 недель и аномалий плодов при дискордантности КТР более 11% (Harper LM, Roehl KA, Odibo AO, Cahill AG., 2013). С другой стороны, результаты этих исследований не означают, что различие КТР плодов не имеют значения и могут быть проигнорированы. Как справедливо предложено Harper и соавт., раннее выявление дискордантного роста плодов требует подробного исследования в будущем, так как большинство ВПР ещё не видны в первом триместре. При дихориальной двойне разница КТР может просто отражать различия в генетическом потенциале роста плодов. В отличие от монохориальной беременности, где плоды одинаковы генетически, и поэтому раннее расхождение их размеров не может являться нормой. Ранняя дискордантность роста близнецов обычно является проявлением неравномерного деления плаценты или гемотрансфузии, и значительно реже вызвана генетическими или хромосомными аномалиями. В нескольких исследованиях продемонстрирован высокий риск ранней антенатальной гибели плода и задержки его роста при монохориальной беременности с дискордантным КТР и ОЖ (Memmo A, Dias T, Mahsud-Dornan S, Papageorghiou AT, Bhide A, Thilaganathan B, 2012; Bhide A, Sankaran S, Sairam

S, Papageorghiou AT, Thilaganathan B., 2009). В нашем исследовании дискордантность КТР и ОЖ плодов оказались прогностически значимыми в отношении развития ССЗРП: для дискордантности КТР площадь под кривой составила 71%, чувствительность – 58%, специфичность – 89% при пороге отсечки 5,5 мм.; для дискордантности ОЖ площадь под кривой составила 73%, чувствительность – 73%, специфичность – 74% при пороге отсечки 5,5 мм.

Хочется отметить, что дискордантность КТР и ОЖ плодов не имела значимости для прогнозирования развития ФФТС (Lewi L, Lewi P, Diemert A, Jani J, Gucciardo L, Van Mieghem T, Done´ E, Grataco´s E, Huber A, Hecher K, Deprest J., 2008). Однако увеличение ТВП и дискордантность КТР плодов, как показало наше исследование, ассоциированы с высокой ложноположительной частотой и не обладают значимой чувствительностью, при которой они могли бы широко применяться в клинической практике в качестве скрининга развития ФФТС.

Исследование УЗ-маркеров первого триместра беременности, встречающихся при осложнениях монохориальной беременности крайне важно для прогнозирования перинатальных исходов. Выявление маркёров осложнений позволяет сформировать когорту беременных высокого риска, которым необходимо более пристальное наблюдение для своевременной постановки диагноза. Последующие динамические ультразвуковые исследования, направленные на диагностику специфических осложнений монохориальной двойни, в обязательном порядке включают оценку роста плодов. Нарушение роста одного или обоих плодов при многоплодной беременности является одной из причин перинатальной заболеваемости и смертности (Blickstein I., 2002). Дискордантный рост близнецов может быть вызван гемодинамическим дисбалансом из-за анастомозов плаценты, анемией плода, особенностями матки, неравным разделением плаценты и аномалиями пуповины (Miller J, Chauhan SP, Abuhamad AZ., 2012; Поварова А.А., Сичинава Л.Г., Бугеренко А.Е., Выхристюк Ю.В., 2011). Точная ультразвуковая диагностика данного осложнения является краеугольным

камнем в оптимизации тактики ведения беременности и снижении рисков неблагоприятного исхода. При этом антенатальная ультразвуковая диагностика задержки роста плодов далека от идеальной – чувствительность варьирует от 23 до 61% (D'Antonio F, Odibo AO, Prefumo F, Khalil A, Buca D, Flacco ME, et al., 2018).

Одним из признаков нарушения роста плодов из двойни является разница или дискордантность их предполагаемой массы тела более 25% (ACOG 2013). Как правило, расхождение в массе тела плодов при отсутствии других патологических состояний позволяет предположить, что у одного из них имеется задержка роста. В то же время оба плода могут быть нормальными, несмотря на дискордантность в массе тела, которая может отражать различие их генетического потенциала роста, что встречается при dizиготной двойне. Также возможно, что оба плода имеют задержку роста, но дискордантность при этом может отсутствовать. Поэтому использование процента несоответствия массы тела плодов может привести к неправильной диагностике задержки роста плода, при этом возможна как гипердиагностика, так и недооценка тяжести состояния. Тем не менее, по данным исследования STORK дискордантность массы тела при рождении более 25% является наилучшим прогностическим признаком перинатальной потери (D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B, 2013). Это отличается от результатов, представленных в исследовании ESPRiT, где порог дискордантного роста близнецов с риском для неблагоприятного исхода составил 18% (Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, Daly S, Higgins JR, Dornan J, Morrison JJ, Burke G, Higgins S, Dicker P, Manning F, Mahony R, Malone FD, 2011). Кроме того, в отличие от данных STORK, когорта ESPRiT ясно продемонстрировала повышенный риск неблагоприятного исхода при дискордантной монохориальной беременности двойней по сравнению с дихориальной. Фактически, частота неблагоприятных перинатальных исходов дискордантных дихориальных двоен была сопоставима с таковыми у монохориальных близнецов с нормальным ростом. Исследование STORK

продемонстрировало, что дисбаланс массы тела плода более 25% является хорошим предиктором перинатальной смертности. В обоих исследованиях было подтверждено, что дискордантный рост близнецов является предиктором неблагоприятных исходов, а не признаком нормального маловесного плода. В частности, при монохориальной двойне дискордантный рост плодов даже в случае отсутствия задержки роста создает дополнительный риск перинатальной заболеваемости (Harper LM, Weis MA, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA, Cahill AG., 2013). Это поддерживает концепцию, согласно которой дискордантный рост плодов при монохориальной двойне всегда следует рассматривать как патологию, даже если они растут соответствующим образом. Поэтому вполне рационально при достижении дискордантности предполагаемого веса плодов из монохориальной двойни в 20%, провести детальную оценку их состояния – исследовать дополнительные признаки нарушения роста, такие как аномальный кровоток и количество амниотической жидкости.

При одноплодной беременности нарушение роста плода устанавливается на основании несоответствия предполагаемой массы тела нормативным значениям (ACOG, 2013). В клинической практике номограммы массы тела плода, разработанные на основании одноплодных беременностей, часто применяются и при многоплодии. При этом известно, что рост плода при одноплодной беременности и при многоплодии различается (Joseph KS, Fahey J, Platt RW, et al., 2009). Фетометрические исследования плода показывают расхождение кривой при многоплодии по сравнению с кривой одноплодной беременности, начиная с 30 - 32 недель (Sankilampi U, Hannila ML, Saari A, Gissler M, Dunkel L. 2013). Это можно объяснить ограничением функциональных запасов материнского организма, не приспособленного для вынашивания нескольких плодов. Так как потенциал роста плодов при многоплодии меньше, чем при одноплодной беременности, возникает вопрос насколько разумно использование этих нормативных шкал. Это особенно актуально, когда необходимо отличить

случаи истинного отставания фетометрических показателей от физиологически меньших размеров плода при многоплодии. Использование нормативных шкал предполагаемой массы тела плодов, разработанных специально для двойни, позволяет более точно оценить рост плодов, что крайне важно в клинической практике. По данным Odibo и соавторов использование номограмм роста, разработанных специально для двоен, лучше позволяет прогнозировать внутриутробную гибель (Odibo AO, Cahill AG, Goetzinger KR, Harper LM, Tuuli MG, Macones GA., 2013).

Несмотря на это использование специализированных для двойни номограмм до сих пор не получило широкого распространения. Это объясняется тем, что смещение нижней границы нормы предполагаемого веса плодов при многоплодии, по сравнению со шкалами, разработанными для одноплодной беременности, приведет к недооценке задержки роста и таким образом увеличит частоту неблагоприятных исходов (Joseph KS, Fahey J, Platt RW, et al. 2009). При этом известно, что для беременности двойней характерно прогрессивное снижение скорости роста начиная с 32 недель, так что на 36 неделе средняя масса тела плода будет ниже 10 перцентили нормы одноплодной беременности (Ananth CV, Vintzileos AM, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai Y-L., 1998).

В ходе нашего исследования были разработаны нормативные шкалы предполагаемой массы тела плодов при дихориальной диамниотической и монохориальной диамниотической двойнях. Необходимость специализированных нормативных шкал для двоен с разным типом хориальности объясняется тем, что монохориальные и дихориальные двойни имеют разную частоту задержки роста, и, что порог физиологического расхождения биометрических параметров между плодами может варьировать в зависимости от типа хориальности (Kalafat E., Sebghati M., Thilaganathan B., Khalil A., 2019). Это и было подтверждено в ходе нашего исследования - выявлено расхождение предполагаемой массы тела плодов из дихориальной и монохориальной двойни начиная с 30 недель беременности. В связи с этим

мы полагаем, что использование нормативных диаграмм предполагаемой массы тела плодов в зависимости от типа хориальности будет способствовать более правильной интерпретации состояния плодов, поскольку это более точно отражает специфику внутриутробного роста дихориальной и монохориальной двойне. Другими словами, использование нормативных шкал, разработанных специально для дихориальной и монохориальной двоен, позволит врачу более точно оценить степень дискордантности и определить является ли она физиологической или патологической. Зачастую повышение риска неонатальных осложнений и младенческой смертности при дискордантном росте плодов из двойни является результатом ятрогении – необоснованно преждевременного родоразрешения. Представленные нормативы могут помочь лучше идентифицировать тех плодов с дискордантным ростом, которым действительно необходимо экстренное родоразрешение.

Патологическое нарушение роста одного из плодов при монохориальной двойне, называемого синдромом селективной задержки роста, является одним из специфических осложнений. Данный синдром встречается в 25% случаев монохориальной двойни. Его диагностическими критериями являются – предполагаемая масса тела плода менее 10-го перцентиля и/или дискордантность массы близнецов более 25% (Miller J, Chauhan SP, Abuhamad AZ., 2012). Общеизвестными причинами развития ССЗРП являются неадекватное разделение общей плаценты, а также наличие сосудистых анастомозов (Victoria A, Mora G, Arias F., 2001). Известно, что степень плацентарного несоответствия коррелирует с выраженностью дискордантности массы тела плодов, а наличие плацентарных анастомозов может частично компенсировать плацентарную недостаточность (Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al., 2008). По данным нашего исследования плацентарное несоответствие при ССЗРП выражено в большей степени, чем при нормально протекающей монохориальной беременности и двойни, осложненной ФФТС. Это проявлялось нарушением отношения плацентарных

территорий плодов – при ССЗРП – 1,6, в то время как в норме 1,2, а также преобладала частота беременностей с отношением территорий более 1,5 при ССЗРП – 57,6% против 17,8% в норме, $p < 0,001$. Также при ССЗРП было характерно уменьшение плацентарной территории плода с аномальным отхождением пуповины, чем в норме и при ФФТС, $p = 0,04$. При этом частота аномального отхождения пуповины при ССЗРП не отличалась от нормы и группы ФФТС. Таким образом, само по себе аномальное (краевое или оболочечное) отхождение пуповины от плаценты нельзя рассматривать в качестве независимого предиктора ССЗРП. Также для плацент при ССЗРП было характерно уменьшение количества плацентарных анастомозов всех типов по сравнению с нормой. По данным литературы известно, что анастомозы, особенно артерио-артериальные, могут компенсировать неравное разделение плаценты (Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al., 2008). Приведенные выше результаты нашего исследования подтверждают, что главенствующую роль в развитии задержки роста плода при монохориальной беременности играют плацентарное несоответствие и уменьшение общего числа плацентарных анастомозов. Также известно, что для разных типов ССЗРП характерны различные варианты ангиоархитектоники плаценты – наиболее выраженное плацентарное несоответствие наблюдается при II типе, наличие крупного артерио-артериального анастомоза при III. В ходе данного исследования оценивалась дискордантность предполагаемой массы тела плодов при разных типах ССЗРП. Наибольшая дискордантность встречалась при II типе, что можно объяснить выраженным плацентарным несоответствием, а наименьшая при III – наличие артерио-артериальных анастомозов компенсировало плацентарную недостаточность.

Публикации последних лет указывают на связь между степенью выраженности дискордантности массы тела близнецов и перинатальной заболеваемостью и смертностью (D'Antonio F, Khalil A, Dias T, et al. 2013). Антенатальная гибель одного или обоих плодов при монохориальной двойне является одним из наиболее грозных осложнений беременности. Известно,

что при монохориальном типе плацентации её частота значительно выше, чем при дихориальном, 19,1 против 6,5 на 1000 новорожденных, соответственно (Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK), 2012). Частота антенатальной смертности в проведенном нами исследовании составила 6,6%. Анализ в группах показал корреляцию с ССЗРП - риск антенатальной гибели при осложненной монохориальной двойне был выше в 14,1 раз (ОШ 14,1 95% ДИ 2,5 – 153,1), по сравнению с неосложненной беременностью.

Известно, что в артерии пуповины у плода с задержкой роста часто обнаруживается нарушенный кровоток – его разная степень тяжести легла в основу классификации (Gratacós E, Lewi L, Munoz B, et al., 2007). Состояние плода коррелирует с индексом пульсации и типом кривой конечного диастолического потока. Наиболее благоприятное нарушение кровотока в артериях пуповины сопровождается повышением значений индекса пульсации выше 95 перцентиля при сохранении положительного конечного диастолического потока, что характерно для 1 типа ССЗРП. Нулевой и реверсный конечный диастолический кровоток возникают в результате присоединения к повышенному сопротивлению потоку крови, уменьшения сократительной активности миокарда в результате декомпенсации. Данные типы кровотока, характерные для 2 типа ССЗРП, являются более неблагоприятными в сравнении с положительным конечным диастолическим потоком. Для 3 типа ССЗРП характерен прерывистый или интермитентный кровоток, который возникает при наличии артерио-артериального анастомоза большого диаметра и нарушения синхронности сердечных сокращений обоих плодов (Gratacós E, Lewi L, Munoz B, et al., 2007). В соответствии с изложенным выше, для разных типов ССЗРП характерна разная частота антенатальной гибели. Большинство последних публикаций, посвященных подразделению ССЗРП на типы, подтвердили, что II и III наиболее часто сопровождаются неблагоприятным исходом (D.V. Valsky, E. Eixarch, J.M. Martinez, F. Crispi, E. Gratacós, 2010; Gratacós E, Antolin E, Lewi L, et al.,

2008). В ходе данного исследования были также подтверждены данные о том, что для II и III типов синдрома характерна более высокая частота антенатальной гибели, чем для I. При этом наибольшая частота была отмечена при III типе ССЗРП – 44,4% (4), при II типе данный показатель составил 20% (4), а при I - 5,9% (4), $p = 0,02$. Особого внимания заслуживает антенатальная гибель обоих близнецов, которая встретила в 3 случаях, причём 2 из них были при III типе ССЗРП и 1 при II. Высокая частота антенатальной гибели при III типе может быть объяснена влиянием крупного артерио-артериального анастомоза, посредством которого может осуществляться быстрая и массивная трансфузия от одного плода к другому. Анализ сроков антенатальной гибели в исследуемой нами когорте показал, что средний срок беременности, при котором диагностировалась антенатальная гибель, составил 29,1 недель. Статистически значимой разницы срока антенатальной гибели в зависимости от типа ССЗРП выявлено не было. Проспективное исследование, выполненное Tul с соавт. на 387 монохориальных двойнях выявило значительное повышение риска антенатальной гибели после 33 недель – 6,2% (Tul N, Verdenik I, Novak Z, Srsen TP, Blickstein I. 2011).

Большинство беременных, вошедших в исследование, были родоразрешены оперативно, путём операции кесарева сечения. При этом частота кесарева сечения преобладала при синдроме селективной задержки роста плода. При этом различие по типам ССЗРП не увеличивало частоту оперативного родоразрешения.

Известно, что гестационный возраст при рождении является основной детерминантой перинатального исхода как при одноплодной, так и многоплодной беременности (Callaghan WM, MacDorman MF, Rasmussen SA, Qin C, Lackritz EM, 2006). Частота преждевременных родов при многоплодной беременности составляет от 54,4% до 87%, что значительно больше, чем при одноплодной (Fumagalli M, Schiavolin P, Bassi L, Groppo M, Uccella S, De CA, et al., 2016). Пациенты с беременностью, осложненной

ССЗРП, родоразрешаются преждевременно из-за риска внутриутробной гибели плода с задержкой роста, что было также подтверждено в ходе нашего исследования.

В нашем исследовании 49% беременных с неосложненной монохориальной двойней были родоразрешены до 36 недель. Частота родов до 36 недель в группе с ССЗРП составила 91,7%. 100% беременных со II и III типом были родоразрешены до 36 недель. Это объясняется высоким риском антенатальной гибели плода при данных типах синдрома. Соответственно, это также подтверждалось превалированием показаний к родоразрешению со стороны плодов в группе с осложненной беременностью.

Закономерно что, масса тела новорожденных из монохориальной двойни с ССЗРП была меньше, чем у детей из группы контроля. Это связано как с меньшей массой новорожденного с задержкой роста, так и более ранним родоразрешением этих пациентов.

Сравнение неонатальных исходов, представленных в нашем исследовании, показало влияние ССЗРП на частоту заболеваемости и смертности новорожденных. Неудовлетворительное состояние новорожденных, сопровождавшееся низкими оценками по шкале Апгар, чаще встречалось при осложненной монохориальной беременности. Дети с ССЗРП значительно чаще госпитализировались в ОРИТН, что также сопровождалось их более длительным пребыванием в стационаре. Закономерно, что неонатальная заболеваемость у новорожденных из осложненной монохориальной двойни была выше. По данным ряда авторов частота неонатальных осложнений, таких как сепсис, неврологические и дыхательные нарушения, выше при синдроме селективной задержки роста плода (D.V. Valsky, E. Eixarch, J.M. Martinez, F. Crispí, E. Gratacós, 2010). При этом риск неврологической патологии повышается с увеличением выраженности отставания росто-весовых показателей детей с задержкой роста, что было показано в исследовании D'Antonio и соавт. (D'Antonio F, Khalil A, Dias T, et al., 2013). Анализ неонатальной заболеваемости в

зависимости от типа ССЗРП показал её преобладание при II и III типах. Возможно, это вызвано более ранним родоразрешением беременных с данными типами ССЗРП, по сравнению с I. В тоже время, для II типа синдрома характерна наибольшая дискордантность массы тела новорожденных, и как раз среди детей с задержкой роста наблюдалось большинство осложнений. Также обращает на себя внимание высокая частота неврологических нарушений у новорожденных с III типом ССЗРП. По данным E. Gratacos, это объясняется наличием крупного артерио-артериального анастомоза, посредством, которого может происходить острая гемотрансфузия от одного плода к другому вызывающая резкое снижение объема циркулирующей крови и приводящая к гипоксии (Gratacós E, Antolin E, Lewi L, et al., 2008).

При синдроме селективной задержки роста плода выявлена высокая частота ранней неонатальной летальности, которая, возможно, является результатом недоношенности. Это подтверждается тем, что срок родоразрешения погибших детей был меньше (29 недель), чем в остальных случаях ССЗРП (33,14 недель). Однако, по данным Di Mascio с соавт., анализ исходов детей из двойни, рожденных после 34 недель, также показал высокий риск неонатальной заболеваемости и смертности среди новорожденных с задержкой роста (Di Mascio D, Acharya G, Khalil A, et al., 2019). Это позволяет предположить, что ССЗРП является фактором, негативно влияющим на перинатальный исход, и не зависит от гестационного возраста. Медианные значения массы тела погибших детей статистически отличались от массы тела выживших новорожденных с задержкой роста, 705 и 1292 грамма, что подтверждает это предположение.

Таким образом, информация, полученная в ходе исследования, приблизила нас к пониманию роли ССЗРП в развитии перинатальных осложнений монохориальной многоплодной беременности. Наличие данного синдрома требует пристального наблюдения из-за высоких перинатальных рисков, особенно при II и III его типах, что было показано при сравнении

частоты неблагоприятного течения беременности и состояния новорожденных.

Фето-фетальный трансфузионный синдром является одной из основных детерминант перинатальных потерь при монохориальном многоплодии. В отсутствие внутриутробного лечения он приводит к гибели одного или обоих плодов и/или развитию неврологических и дыхательных нарушений у новорожденных (Gheorghe C.P., Boring N., Mann L., Donepudi R., Lopez S.M., Chauhan S.P., Bhandari V., Moise K.J. Jr., Johnson A., Paranna R., 2020).

Это было продемонстрировано в настоящем исследовании - повышенному риску перинатальной смертности и заболеваемости подвержены беременные монохориальной диамниотической двойней, осложненной ФФТС, в сравнении с нормально протекающей беременностью. Частота антенатальных потерь в группе ФФТС составила 51,6%, в контрольной группе 1%, $p < 0,001$.

Внедрение в последние десятилетия в клиническую практику методов внутриутробной коррекции ФФТС существенно изменило ход естественного течения данного заболевания (Романовский А.Н., Михайлов А.В., 2018). Оперативное лечение ФФТС может быть как симптоматическим или паллиативным – серийные амниоредукции, так и патогенетически обоснованным – лазерная коагуляция анастомозов плаценты под контролем фетоскопии.

В настоящее время серийные амниоредукции являются опциональным вариантом лечения ФФТС в тех случаях, когда невозможно выполнение лазерной коагуляции, например в ожидании перевода в учреждение, где такое лечение проводится, при манифестации синдрома после 26 недель беременности и при I стадии ФФТС. В нашем исследовании статистически различались сроки первичной диагностики ФФТС: в группе ФЛКА – 21 неделя, в группе амниоредукции – 24. Также в группе амниоредукции наиболее частой была I стадия ФФТС. Серийные амниоредукции -

представляет собой периодическое удаление избыточного количества амниотической жидкости у плода-реципиента, что позволяет снизить внутриматочное давление. Данное вмешательство, являющееся паллиативным, направлено в первую очередь на снижение риска преждевременных родов, которые могут быть спровоцированы выраженным многоводием. К сожалению, амниоредукция не устраняет причину заболевания и через какое-то время вновь развивается многоводие, требующее повторной процедуры. Одним из относительных показаний для выполнения амниоредукции является I стадия ФФТС, которая встречается в 15% всех случаев синдрома. Известно, что ФФТС не всегда прогрессирует в последующие стадии, а в некоторых случаях даже регрессируют до нормального количества амниотической жидкости, в связи с чем выполнение ФЛКА у этой группы противоречиво. При I стадии ФФТС рекомендуется динамическое наблюдение еженедельно и, если наступает прогрессирование или ухудшение акушерских показателей у беременной из-за многоводия, немедленно проводится коагуляция анастомозов.

Фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты является методом выбора лечения ФФТС, так как она устраняет непосредственно причину. Обычно операция выполняется с 16 по 26 недели беременности (Rossi AC, D'Addario V., 2008; Бугеренко А.Е., Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Суханова Д.И., 2013). По данным Valsky и соавт. при III и IV стадиях ФФТС, а также в случаях быстрого прогрессирования заболевания лазерная коагуляция может выполняться и после 26 недель (Valsky DV, Eixarch E, Martinez-Crespo JM, et al., 2012). В настоящем исследовании ФЛКА проводилась с 16 по 27,6 недель, в среднем в $21,4 \pm 2,5$ нед. Селективная коагуляция анастомозов является наиболее распространенным методом, хотя некоторые центры предпочитают последовательную коагуляцию артериовенозных анастомозов от донора к реципиенту, а затем от реципиента к донору (Chalouhi GE, Essaoui M, Stirnemann J, et al., 2011). В последнее время интерес вызывает дополнительная коагуляция области плаценты

между селективно скоагулированными анастомозами, известная как техника «Соломона». Данная методика направлена на увеличение выживаемости плодов, снижение частоты рецидивирования ФФТС и частоты САП, возникающего в 13% после селективной коагуляции (Ruano R, Rodo C, Peiro JL, et al., 2013; Baschat AA, Barber J, Pedersen N, et al., 2013; Бугеренко А.Е., Щербакова Л.Н., Суханова Д.И., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., 2016). Техника «Соломона» исключает пропуск крошечных анастомозов, которые бывает трудно обнаружить при затрудненной визуализации из-за окрашенных околоплодных вод или расположения плаценты на передней стенке. Техника Соломона и последовательная коагуляция, могут привести к увеличению времени выполнения операции, однако, эффект длительности фетоскопии и коагуляции в настоящее время не изучен.

Сравнение эффективности разных подходов лечения ФФТС, на основании частоты антенатальной гибели одного из плодов, показало некоторое преобладание данного показателя в группе ФЛКА (36,5%), по сравнению с группой амниоредукции (22,7%). При этом низкая частота антенатальных потерь при амниоредукции сопровождалась более ранним родоразрешением (29,6 против 32 нед.), высокой неонатальной заболеваемостью (47,1% против 22,1%) и увеличенной длительностью пребывания новорожденных в ОРИТН (14,5 против 6 дн.). По данным кокрейновского обзора значимых отличий частоты перинатальной смертности при лазерной коагуляции и амниоредукции не выявлено, при этом установлено, что фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты при ФФТС снижает частоту неврологической патологии у близнецов, по сравнению с амниоредукцией (Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S, 2014). При этом в исследовании Eurofetus при оценке отдаленных результатов было выявлено, что в группе амниоредукции 6-ти летняя выживаемость детей составила 39,2% (47 из 120), в то время как при лазерной коагуляции анастомозов - 53,7% (73 из 136). Отдаленные результаты ФФТС исследовались Graeve и коллегами у детей 6 лет. По их

данным средний срок родов составлял 34 ± 4 недели и у 8,9% детей имелись тяжелые неврологические нарушения, у 11,6% незначительные, а большинство выживших (79,5%) не имело нарушений (Graeve P, Banek C, Stegmann-Woessner G, et al., 2012). Существенных различий в частоте неврологических нарушений между реципиентом и донором, или в случае выживания двоих детей по сравнению с одним выявлено не было. Тем не менее, частота тяжелых неврологических нарушений была значительно выше у детей, рожденных до 32 недель. По данным Douglas с соавт. у 10,8% детей, перенёсших внутриутробно ФЛКА, отмечаются тяжелые поражения ЦНС, а в случае родов до 28 недель риск их возникновения повышается в 6 раз, до 32 недель – в 4 раза (Douglas L, Vanderbilt DL, Schragger SM, et al., 2012). По данным систематического обзора и мета-анализа риск повреждения головного мозга и долгосрочных нарушений развития нервной системы у детей, где методом лечения ФФТС была амниоредукция, был значительно выше, чем у тех, где выполнялась ФЛКА (ОШ 7,69, 95% ДИ от 2,78 до 20,0) (van Klink JM, Koopman NM, van Zwet EW, et al., 2013). У новорожденных после амниоредукции был повышен риск перивентрикулярной лейкомаляции и внутрижелудочкового кровоизлияния. Нейропсихическое развитие детей 2-х летнего возраста из монохориальной двойни перенёсших ФЛКА по поводу ФФТС сопоставимо с детьми из дихориальной двойни (Lenclen R, Ciarlo G, Raure A, et al., 2009). Исследование Eurofetus также подтвердило более высокую вероятность рождения детей без серьезных неврологических нарушений в группе ФЛКА (Senat M-V, Deprest J, Boulvain M, et al., 2004). В настоящем исследовании средний срок родов при ФФТС составлял $30,3 \pm 5,5$ недели. Он был статистически выше в группе ФЛКА (32 недели), по сравнению с группой амниоредукции (29,6 недель). Частота неврологических нарушений также различалась в группах, она была в два раза меньше при ФЛКА, чем при АР, 22,1% и 47,1% соответственно.

В ходе нашего исследования у пациентов перенёсших ФЛКА была выявлена частота неврологических нарушений (22,1%) сопоставимая с

приведенными выше источниками. Более высокие значения неврологической патологии при АР вероятно связаны с ранним сроком родоразрешения и действием гемодинамического дисбаланса на протяжении всей беременности.

Таким образом, риск серьезных неврологических нарушений после амниоредукции повышен и связан с недоношенностью. А так как амниоредукция не устраняет причину ФФТС, длительное воздействие гемодинамического дисбаланса у плодов играет не последнюю роль в развитии данных осложнений.

В крупных исследованиях сообщалось об общей выживаемости после фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при ФФТС, в диапазоне от 55 до 82,5%, и выживаемости по крайней мере, одного плода от 73 до 90,5% (Yamamoto M, El Murr L, Robyr R, et al., 2005; Morris RK, Selman TJ, Harbidge A, et al., 2010). С увеличением опыта хирургической бригады как общая выживаемость, так и показатели выживания обоих плодов улучшаются. По данным Diehl W. и соавт., проанализировавших 600 случаев лазерной коагуляции анастомозов плаценты при ФФТС с 1995 по 2007 годы, выживаемость обоих плодов выросла с 50% у первых 200 пациентов до 69,5% у последних, а частота гибели обоих плодов сократилась с 19,5% до 10,5% соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, общая выживаемость увеличилась с 65% до 79,5% (Diehl W, Diemert A, Glosemeyer P, et al., 2012). Это показывает, что накопление опыта внутриутробной лазерной коагуляции анастомозов приводит к улучшению перинатальных исходов при ФФТС. В нашем исследовании общая выживаемость плодов при ФЛКА составила 77,8%, выживаемость двоих плодов – 49,2%. Также отмечалось повышение частоты общей выживаемости с увеличением числа оперативных вмешательств с 61,9% в первой группе (2014–16 гг.) до 88,1% в третьей (2018-19 гг.), $p < 0,001$. Аналогичные данные получены для выживаемости двоих плодов – накопление опыта ФЛКА позволило увеличить частоту выживаемости с 38,1% в первой группе до

59,5% в третьей, $p=0,01$. По данным систематического обзора данных ФЛКА за 25 лет, представленного Akkermans с соавт., показатели выживаемости двоих близнецов увеличились с 31% до 62%, что отражает эффект кривой обучения (Akkermans J, Peeters SHP, Klumper FJ, Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D., 2015).

Исход оперативного лечения ФФТС может зависеть от влияния и других факторов, например стадии синдрома (Романовский А.Н., Михайлов А.В., Кузнецов А.А., Каштанова Т.А., Кянксеп И.В., 2019). По данным Chmait с соавт., проанализировавших зависимость выживаемости от стадии ФФТС, достоверных различий в выживаемости двоих плодов при I и II стадиях не выявлено, однако они обнаружили значимое снижение частоты выживаемости донора при III стадии (Chmait RH, Kontopoulos EV, Korst LM, Llanes A, Petisco I, Quintero RA., 2011).

В нашем исследовании значимого различия стадий ФФТС между группами выявлено не было. Однако некоторое увеличение случаев III стадии ФФТС в третьей группе может быть следствием более поздней госпитализации, так как большое количество пациентов было направлено из отдаленных регионов России.

Обучение новым оперативным вмешательствам может проводиться методом дистанционного наблюдения за опытным хирургом и по средством практической (непосредственной) ассистенции врачу, в совершенстве освоившему новую для вас методику. По данным Paranna и соавт. в случае обучения методом наблюдения хирургу требуется выполнить самостоятельно не менее 60 ФЛКА для достижения приемлемого уровня. Если обучение происходит на практике путём ассистирования опытному хирургу, то для достижения приемлемого уровня компетентности требуется совместно выполнить около 20 процедур (Paranna R, Biau DJ, Mann LK, Johnson A, Moise KJ Jr., 2011). В другом исследовании показаны схожие результаты - для приобретения навыков ФЛКА необходимо провести 25-35 процедур (Peeters SHP, Van Zwet EW, Oepkes D, Lopriore E, Klumper FJ, Middeldorp

М., 2014). К преимуществам практического тренинга у опытного хирурга можно отнести: последовательное увеличение уровня сложности операций (начинать с технически более простых процедур при локализации плаценты на задней стенке), возможность немедленного вмешательства опытного хирурга в случае возникновения технических трудностей и окончательной проверкой того, были ли все анастомозы коагулированы. В нашем Центре обучение хирургической бригады выполняющей ФЛКА осуществлялось путём наблюдения за работой опытных коллег во время стажировок в клиники США и Великобритании. Удовлетворительные результаты ФЛКА, представленные в литературе, были достигнуты нами на 34 операции для общей выживаемости (не менее 73%), и на 80 операции для выживаемости двоих плодов (не менее 55%), что соответствует приведенным выше данным (Morris RK, Selman TJ, Harbidge A, Martin WL, Kilby MD., 2010; Yamamoto M, El Murr L, Robyr R, et al., 2005).

Наше исследование подтверждает мнение о том, что фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты при ФФТС и другие внутриутробные хирургические вмешательства должны быть сосредоточены в крупных национальных специализированных центрах. Это объясняется тем, что для овладения навыками ФЛКА и накопления хирургического опыта требуется постоянный поток пациентов не менее 20-30 в год. Только в этом случае приобретенные навыки будут совершенствоваться и поддерживаться на должном уровне. Это подтверждается исследованием van Klink с соавт., в котором сообщается о снижении частоты неврологической патологии новорожденных с 18% до 6% и увеличением выживаемости близнецов, что объясняется в основном совершенствованием тактики ведения беременности, эффектом кривой обучения и разработкой новых методов лечения (van Klink JM, Koopman HM, van Zwet EW, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, Lopriore E., 2014).

Несмотря на заявленные выше преимущества, ФЛКА не лишена рисков и осложнений, возникающих в ходе операции или послеоперационном

периоде (Михайлов А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.А., Каштанова Т.А., Шлыкова А.В., Кянксеп И.В., Мовчан В.Е., 2018). В недавнем систематическом обзоре эффективности селективной фетоскопической лазерной коагуляции при ФФТС была показана частота рецидивирования от 0 до 16% (Walsh SA, McAuliffe FM, 2012). Рецидив определялся в случае повторного появления много- и маловодия и был вызван пропущенными анастомозами. В данном исследовании частота рецидивирования ФФТС составила 11,9%, что сопоставимо с указанными выше результатами. При рецидиве ФФТС большинством авторов предлагается повторная ФЛКА (Михайлов А.В., Романовский А.Н. и др., 2018), а в некоторых случаях серийные амниоредукции с последующим родоразрешением.

Наш опыт предполагает, что, если рецидивирование происходит быстро и есть вероятность, что новый доступ обеспечит другой угол обзора плаценты - следует выполнить повторную фетоскопию. Другой тактикой может быть серийная амниоредукция, которая позволит пролонгировать беременность.

Прерывание беременности и преждевременные роды являются общеизвестными осложнениями ФФТС. А любое внутриутробное, даже диагностическое, вмешательство сопряжено с риском прерывания беременности. В связи с этим выполнение ФЛКА и/или АР нередко сопровождается данными осложнениями.

В нашем исследовании частота прерывания беременности после ФЛКА составила 17,5%. По данным разных авторов этот показатель варьирует от 4 до 14%, в среднем около 7% (Chalouhi GE, Essaoui M, Stirnemann J, et al., 2011; Hecher K, Diehl W, Zikulnig L, et al. 2000). В ретроспективном многоцентровом когортном исследовании Paranna с соавт. выявили факторы риска преждевременных родов после фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов (Paranna R, Block-Abraham D, Mann L, et al., 2014). К ним относятся молодой возраст беременной, преждевременные роды в анамнезе,

укорочение шейки матки, использование троакара большого диаметра, амниоинфузия и преждевременный разрыв плодных оболочек.

Укорочение шейки матки считается одним из факторов риска преждевременных родов при ФФТС вследствие повышенного внутриматочного давления, вызванного многоводием. Это было подтверждено в ходе нашего исследования - частота ИЦН повышалась с увеличением МВК реципиента. Закономерно, что укорочение шейки матки чаще встречается при ФФТС, чем при неосложненной монохориальной двойне, в данном исследовании частота ИЦН составила 35,9% и 17%, соответственно. При этом были обнаружены противоречивые результаты – частота прерывания беременности после ФЛКА, а также медиана срока родов у пациенток с ИЦН и без неё статистически не различались. Возможно, это связано с тем, что у всех пациенток с ИЦН проводилась её коррекция путём наложения швов на шейку матки. По данным Salomon LJ и соавт. наложение швов при укорочении шейки матки (<25 мм) может быть выполнено непосредственно после фетоскопии и в этом случае может использоваться регионарная анестезия (Salomon LJ, Nasr B, Nizard J, et al., 2008). Данные о пользе серкляжа после лазерной коагуляции анастомозов противоречивы. В ретроспективном исследовании у пациентов с длиной шейки матки от 16 до 20 мм было показано значительное пролонгирование беременности (Parappa R, Nabli M, Baschat A, et al., 2012). Укорочение шейки матки менее 15 мм приводит к преждевременным родам, независимо от того, был ли проведен серкляж. Также, продолжительность беременности у пациенток со швами на шейке матки при её длине более 20 мм не отличалась от тех, кому серкляж не проводился, что позволяет предположить, что беременные с длиной шейки более 20 мм не имеют повышенного риска преждевременных родов. Для решения этой проблемы необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования.

Несомненно, на исход оперативного лечения ФФТС, а именно выживаемость, влияет состояние плодов. Существует ряд факторов,

ухудшающих их исходное состояние, к ним относятся стадия ФФТС, наличие синдрома селективной задержки роста одного из плодов, кардиомиопатия плода реципиента, анемии у одного из плодов.

Стадия ФФТС, при которой выполняется вмешательство, является одним из факторов, влияющих на результат оперативного лечения. Определение степени тяжести ФФТС крайне важно для прогнозирования исходов операции, так как увеличение степени снижает вероятность благоприятного исхода. По данным Huber с соавт. частота выживаемости обоих плодов при I стадии составила 75,9%, II - 60,5%, III - 53,8% и при IV стадии - 50%, а выживаемость, по меньшей мере, одного плода в 93,1% на стадии I, 82,7% - II, 82,5% - III и 70% IV (Huber A, Diehl W, Bregenzer T, et al., 2006). Chmait с соавт. также показали зависимость выживания обоих плодов от стадии ФФТС, по их данным частота антенатальной летальности плода-донора возрастала, начиная с III стадии (Chmait RH, Kontopoulos EV, Korst LM, et al., 2011).

В нашем исследовании выявлено влияние стадии ФФТС на частоту как общей выживаемости, так и двоих плодов. Общая выживаемость была наибольшей при I стадии (85,7%), а наименьшей при IV (44,4%), $p < 0,001$. Выживаемость двоих плодов – при I стадии (64,3%), при IV (22,2%), $p < 0,001$. При этом статистически значимого влияния стадии ФФТС на частоту осложнений лечения ($p = 0,19$) и сроки родоразрешения ($p = 0,28$) выявлено не было. Наши результаты согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых сообщалось о сходных показателях антенатальной гибели после ФЛКА (Sago H, Hayashi S, Saito M, et al. 2010) и более низкой выживаемости доноров, по сравнению с реципиентами (Rossi AC, D'Addario V., 2009; Ishii K, Hayashi S, Nakata M, et al., 2007).

Имеется мало данных о влиянии ФЛКА на рост плодов, и они противоречивы. По данным Moreira с соавт. после лазерной коагуляции анастомозов плаценты отмечалось уменьшение дискордантности массы тела плодов за счёт замедления роста реципиента, при этом темпы роста донора

оставались на прежнем уровне (Moreira de Sa RA, Salomon LJ, Takahashi Y, et al., 2005). Chmait с соавт. выявили улучшение динамики роста доноров, при этом рост реципиента не менялся (Chmait RH, Korst LM, Bornick PW, et al. 2008). В исследовании Maschke с соавт. было обнаружено, что масса тела доноров значительно меньше, чем реципиентов. После ФЛКА весовые показатели доноров оставались неизменными до рождения, тогда как показатели реципиентов снижались, поэтому различия в массе между донорами и реципиентами уменьшались после операции (Maschke C, Franz AR, Ellenrieder B, et al. 2010). Известно, что селективная задержка роста плода донора с реверсным кровотоком в артерии пуповины при ФФТС является предиктором его антенатальной гибели в послеоперационном периоде (Eixarch E, Valsky D, Deprest J, Baschat AA, Lewi L, Ortiz JU, Martinez-Crespo JM, Gratacos E, 2013). Одной из причин ССЗРП при монохориальной двойне является плацентарное несоответствие, а коагуляция анастомозов в свою очередь уменьшает и без того малую территорию плаценты, кровоснабжающую донора (Martinez JM, Bermudez C, Vecerra C, et al., 2003). Эта гипотеза подтверждается тем, что антенатальная гибель донора с задержкой роста встречается при реверсном кровотоке в артерии пуповины, который указывает на выраженную плацентарную недостаточность (Skupski DW, Luks FI, Walker M, et al. 2010). По данным ряда авторов риск антенатальной гибели донора с ССЗРП и реверсным кровотоком варьирует от 75 до 86% (Eixarch E, Valsky D, Deprest J, Baschat AA, Lewi L, Ortiz JU, Martinez-Crespo JM, Gratacos E, 2013; Gratacos E, Van Schoubroeck D, Carreras E, et al. 2002). В исследуемой нами когорте эхографические признаки ССЗРП были выявлены в 56,3% случаев (71 из 126). Частота общей выживаемости при ССЗРП составила 78,9% и не отличалась от остальных случаев - 76,4%, $p > 0,99$. При этом было выявлено влияние задержки роста на частоту выживания двоих плодов, она была значительно ниже у беременных с ССЗРП – 40,9%, в то время как при его отсутствии данный показатель составлял 60%, $p = 0,04$. Влияние ССЗРП на выживаемость объясняется

высоким риском антенатальной летальности плода-донора с задержкой роста.

В ходе данного исследования установлено, что задержка роста плода-донора увеличивает риск его антенатальной гибели в послеоперационном периоде почти в 8 раз. Частота антенатальной летальности донора при наличии ССЗРП составляла 30,9%, в то время как при отсутствии задержки – 5,5%, (ОШ 7,8 при 95% ДИ 2,3 – 25,6, $p=0,003$). Также было проанализировано влияние степени дискордантности массы тела на выживаемость плода-донора. Выявлено, что при антенатальной гибели плода-донора дискордантность больше, чем в случае выживания обоих плодов, медиана процента дискордантности массы тела 36 и 32, соответственно. Таким образом, сочетание ФФТС и ССЗРП значительно ухудшает послеоперационный прогноз для плода-донора.

Гемодинамический дисбаланс, возникающий при ФФТС, приводит к кардиомиопатии плода-реципиента, характерными эхографическими признаками которой являются аномальный кровоток в венозном протоке, гипертрофия миокарда, трикуспидальная регургитация (Сакало В.А., Костюков К.В., Гладкова К.А. и др, 2018). Кардиомиопатия в данном исследовании встречалась в 54,8% случаев. Очевидно, что частота нарушений сердечно-сосудистой системы увеличивалась с прогрессированием ФФТС: она была минимальной при I стадии (36%), максимальной при IV (100%), $p<0,001$. Считается, что наличие кардиомиопатии реципиента повышает риск его внутриутробной гибели при лазерной коагуляции сосудистых анастомозов (Habli M., Michelfelder E., Snota J., 2012). Антенатальная летальность реципиента с кардиомиопатией была почти в 5 раз выше (19,3%), чем среди плодов без данного осложнения (4,8%), отношение шансов 4,7 (95% ДИ 1,3-15,7, $p=0,01$). При этом частота антенатальной летальности среди реципиентов с кардиомиопатией не зависела от стадий ФФТС - при I и II она составляла 11,9%, а при III и IV - 26,8%, $p=0,11$. Данные патологические изменения обратимы в случае

успешной фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты. Так как данный метод, являясь этиотропной терапией ФФТС, позволяет восстановить гемодинамические параметры до нормальных значений. Как правило, к родам или после рождения функциональное состояние сердечно-сосудистой системы нормализуется (Herberg U, Gross W, Bartmann P, et al., 2006).

В нашем исследовании успешное внутриутробная коррекция ФФТС позволила снизить частоту кардиомиопатии реципиента в четыре раза, до 25,4%. Однако, под действием измененной гемодинамики у реципиента может сформироваться такой врожденный порок сердца как стеноз легочной артерии, встречающийся в 7,8% случаев, в то время как его распространенность в популяции только 0,03%. В исследуемой нами когорте стеноз легочной артерии выявлен у 11,9% (8) новорожденных. Более высокая частота объясняется тем, что части из них не проводилась ФЛКА. В группе лазерной коагуляции частота стеноза ЛА составила 8,9%. У большинства плодов-доноров не возникает каких-либо значимых изменений сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, данные свидетельствуют о нормализации сердечной функции после устранения гемодинамического дисбаланса, что иллюстрирует адаптивность развивающегося сердца. Тем не менее, у выживших реципиентов сохраняется риск стеноза легочной артерии.

Ещё одним из осложнений оперативного лечения ФФТС, влияющим на выживаемость плодов, является синдром анемии-полицитемии, который возникает в результате неполной коагуляции анастомозов, а именно пропуске нескольких микро анастомозов. Наличие нескольких микро артериовенозных анастомозов приводит к медленной гемотрансфузии и в результате к дискордантности концентраций гемоглобина у близнецов (Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F, et al. 2008). К сожалению, даже при оптимальной визуализации небольшие анастомозы могут быть пропущены. Синдром анемии-полицитемии может осложнять послеоперационное течение ФФТС в

13% случаев (Habli, M., Bombrys, A., Lewis, D., Lim, F. Y., Polzin, W., Maxwell, R., & Crombleholme, T., 2009). В нашей когорте САП был выявлен у 4% беременных. Вероятно, столь низкая частота данного осложнения может быть объяснена широким применением техники «Соломона», начиная с 2014 года. В ряде случаев с целью лечения САП применяется фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов (Diehl W, Glosemeyer P, Tavares De Sousa M, et al., 2013). Однако, проведение фетоскопии при САП сложнее из-за затрудненной визуализации – отсутствует многоводие, и ограниченного доступа к сосудистому экватору, вследствие размеров и движений плодов.

К факторам, затрудняющим выполнение фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов, относят локализацию плаценты на передней стенке матки и высокий индекс массы тела беременной. Расположение плаценты на передней стенке затрудняет визуализацию её поверхности и сосудистого экватора, что приводит к неполной коагуляции анастомозов. Это может быть причиной рецидивирования ФФТС или острой фетальной гемотрансфузии в случае гибели одного из плодов. Кроме того, при передней локализации плаценты могут быть сложности при введении фетоскопа, связанные с риском повреждения плацентарных сосудов и кровотечения, если «место входа» слишком близко к плаценте, и с риском повреждения сосудов матки или кишечника, если место доступа расположено слишком латерально. Yamamoto с соавт. проанализировали 176 ФЛКА и обнаружили, что расположение плаценты на передней стенке ассоциировалось с повышенной частотой кровотечения из-за ранения края плаценты (Yamamoto M, El Murr L, Robyr R, Leleu F, Takahashi Y, Ville Y., 2005). В исследуемой нами когорте было выявлено влияние локализации плаценты по передней стенке на частоту осложнений ФЛКА, срок родов и выживаемость плодов. При расположении плаценты по передней стенке матки роды происходили раньше, чем при локализации по задней, медиана 30,3 и 33 недели, соответственно, $p=0,03$. Частота общей выживаемости и выживаемости двоих плодов при передней плаценте составила 71,4% и 36,5%, что было

статистически меньше по сравнению с локализацией плаценты по задней стенке - 84,1% и 61,9%, $p=0,007$.

Таким образом, ФФТС является тяжелым осложнением монохориального многоплодия с высокой заболеваемостью и смертностью. Плацентарные сосудистые анастомозы являются анатомическим субстратом развития ФФТС, а фетоскопическая лазерная коагуляция является единственным патогенетически обоснованным методом лечения с наилучшей выживаемостью и неврологическими исходами, что было доказано рандомизированным контролируемым исследованием. Хотя раннее прогнозирование специфических осложнений монохориальной двойни ограничено, подгруппа беременных с высоким риском развития ФФТС или ССЗРП может быть идентифицирована в первом триместре. Четкое определение степени тяжести ФФТС должно учитывать срок гестации. Классификация Квинтеро описывает тяжесть ФФТС, но не скорость прогрессирования. ФЛКА следует дополнять техникой «Соломона» с целью снижения частоты рецидивирования ФФТС и развития послеоперационного САП. Однако, несмотря на применение ФЛКА и значительного улучшения показателей выживаемости и неврологических исходов при ФФТС, риск неврологических осложнений, по-прежнему, остается около 8%.

Синдром обратной артериальной перфузии, являясь редким осложнением монохориального многоплодия, вызывает споры среди исследователей относительно выбора оптимальной тактики ведения беременности – консервативной или оперативной. В ходе данного исследования проанализировано 50 случаев СОАП, в 17 из них ведение беременности было консервативным, в 33 - выполнялось внутриутробное лечение. Частота неблагоприятных перинатальных исходов в изучаемой нами 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), $p=0,02$. Moore с соавт. проанализировали исходы 49 беременностей с СОАП Согласно

полученным результатам, перинатальная смертность плода-помпы наблюдалась в 55% (Moore T.R., Gale S., Benirschke K., 1990). Прогноз исхода беременности напрямую зависел от степени кровоснабжения плода с акардией. Известно, что риск развития сердечной недостаточности плода-помпы повышается при выраженном кровоснабжении и прогрессировании роста акардиального плода. Для прогнозирования перинатальных исходов Moore с соавт. предложили использовать отношение размеров плода с акардией и плода-помпы. При отношении более 70% значительно повышается вероятность развития таких осложнений как преждевременные роды, многоводие, сердечная недостаточность плода-помпы. На основании этого некоторые авторы предлагают консервативную тактику ведения беременности с регулярным ультразвуковым мониторингом состояния плода-помпы (Jelin E, Hirose S, Rand L, Curran P, Feldstein V, Guevara-Gallardo S, Jelin A, Gonzales K, Goldstein R, Lee H., 2010). Согласно проведенному исследованию, в 88% наблюдений исход беременности был благоприятным при размерах плода с акардией менее 50% размеров плода-помпы. Сторонники консервативного ведения считают доказательства эффективности и безопасности раннего оперативного вмешательства недостаточными. Согласно их мнению, необходима тщательная и регулярная оценка параметров состояния плода-помпы и только при появлении признаков декомпенсации сердечной деятельности плода-помпы или многоводия возникает целесообразность проведения оперативного лечения.

Существует другая тактика ведения беременности, осложненной СОАП – раннее внутриутробное вмешательство, которое выполняется «профилактически» до появления осложнений. По данным Lewi и соавт. в трети случаев СОАП плод-помпа при выжидательной тактике ведения погибает до 18 недель беременности, без каких-либо предикторов, указывающих на неблагоприятный исход (Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, et al., 2010). По данным других авторов, гибель плода-помпы до 16 недель беременности, при выявлении СОАП в первом триместре, составляла от 83

до 100% (Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B., 2013). Результаты раннего внутриутробного вмешательства являются многообещающими – выживаемость плода-помпы достигает 80% (Berg C, Holst D, Mallmann MR, Gottschalk I, Gembruch U, Geipel A., 2014). Таким образом, из-за невозможности точно прогнозировать осложнения СОАП, случаев гибели плода-помпы без признаков его декомпенсации и технических трудностей позднего оперативного вмешательства, большинство исследователей выступают за профилактическое внутриутробное лечение в 16-20 недель (Hecher K, Lewi L, Gratacos E, Huber A, Ville Y, Deprest J., 2006).

В настоящее время интерстициальная лазерная коагуляция сосудов плода с акардией, выполняемая под контролем эхографии, является наиболее часто применяемой методикой. К её преимуществам можно отнести малую инвазивность, по сравнению с высокочастотной аблацией и фетоскопическим доступом, и возможность выполнения на ранних сроках беременности (O'Donoghue K, Barigye O, Pasquini L, Chappell L, Wimalasundera RC, Fisk NM., 2008). На основании метаанализа 10 исследований, в которых изучен 51 случай интерстициальной лазерной коагуляции сосудов плода с акардией, установлено, что благоприятный исход для плода-помпы наблюдался в 80%, а преждевременные роды до 32 недель имели место в 11%. По данным этого метаанализа результаты были несколько лучше, если лечение проводилось до 16 недель. В 18 наблюдениях, когда лечение было проведено до 16 недель, выживаемость плода-помпы составила 88,9% (16 из 18) (Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B., 2013).

В нашем исследовании частота благоприятных исходов после интерстициальной лазерной коагуляции сосудов плода с акардией составила 81,5%, что сопоставимо с представленными выше результатами.

Внутриутробное вмешательство при СОАП, выполняемое под контролем фетоскопии, обычно выполняется с 17-18 недель беременности. Основным показанием для данного оперативного вмешательства является

моноамниотическая многоплодная беременность, осложненная СОАП, когда необходимо не только коагулировать пуповину плода с акардией, но и пересечь её, так как частота гибели плода-помпы из-за перепутывания пуповин чрезвычайно высока. В ряде исследований сообщалось о частоте благоприятных исходов, превышающих 80% при данном виде терапии, однако высок риск преждевременного излития околоплодных вод от 22% до 57%, что нередко приводит к преждевременным родам (Абрамян М.А., Гладкова К.А., Костюков К.В., Тетруашвили Н.К., 2014). Кроме того, выполнение коагуляции пуповины плода с акардией под контролем фетоскопии в сроках ранее 17 недель сопровождается более высокой частотой гибели плода-помпы. В связи с вышеуказанным, коагуляция и пересечение пуповины акардиального плода под фетоскопическим контролем является методом выбора только при моноамниотической беременности. В ходе данного исследования выполнено 6 фетоскопических коагуляций и пересечений пуповин плодов с акардией, частота благоприятного исхода составила 83,3% (5 из 6).

Таким образом, частота неблагоприятных исходов в группе с консервативным ведением беременности осложненной СОАП была в 5 раз выше, чем в группе оперативного лечения, 52,9% и 18,2% соответственно, $p=0,02$, отношение шансов 5,06 (ДИ 1,4 – 16,4). Сравнение частоты неблагоприятных исходов в зависимости от метода оперативного лечения СОАП не выявило значимых различий, $p > 0,99$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Монохориальная многоплодная беременность нередко сопровождается осложнениями, встречающимися только при данном типе плацентации. Уникальная ангио-архитектоника монохориальной плаценты прямо или косвенно связана с развитием специфических осложнений, таких как селективная задержка роста одного плода из двойни, фето-фетальный трансфузионный синдром, синдром анемии-полицитемии, синдром обратной артериальной перфузии. Наличие данных осложнений значительно повышает частоту неблагоприятных перинатальных исходов, что было продемонстрировано в данном исследовании. Неосложненная монохориальная двойня сопровождается минимальной антенатальной летальностью, низкой частотой преждевременных родов, крайне низкой неонатальной заболеваемостью и нулевой неонатальной смертностью. Специфические осложнения монохориального многоплодия ухудшают как течение беременности, так и неонатальный период. Перечисленные выше синдромы являются причиной антенатальной гибели плодов, преждевременных родов, высокой частоты неонатальной заболеваемости и смертности.

В связи с чем, их своевременная диагностика является краеугольным камнем всего ведения монохориальной многоплодной беременности. Одной из актуальных задач нашего исследования являлся поиск ранних маркёров данных осложнений, с целью формирования групп риска и более тщательного антенатального наблюдения в условиях акушерского учреждения третьего уровня. В качестве прогностических признаков специфических осложнений в данном исследовании рассматривались эхографические параметры первого триместра беременности, такие как толщина воротникового пространства, кровотоки в венозном протоке, копчико-теменной размер, окружность животов плодов. Оптимальным методом предикции развития ФФТС и неразвивающейся беременности являлась дискордантность ТВП плодов. При этом, при равной специфичности, чувствительность метода значительно

выше в отношении предикции неразвивающейся беременности. Дискордантность КТР и ОЖ обладала эффективностью в отношении прогнозирования развития ССЗРП. Выявление маркёров осложнений позволило выделить группу риска, которым проводилось более пристальное динамическое наблюдение.

Последующие динамические ультразвуковые исследования, направленные на диагностику специфических осложнений монохориальной двойни, в обязательном порядке включают оценку роста плодов. Известно, что тип хориальности и нарушение роста плодов являются важными детерминантами исхода беременности двойней. Монохориальная многоплодная беременность с дискордантным ростом плодов сопровождается наиболее высоким риском перинатальных осложнений по сравнению с дихориальной двойней с симметричным ростом. В ходе данного исследования разработаны нормативные шкалы и процентильные таблицы предполагаемого веса плода при различных типах плацентации, которые способствуют улучшению пренатальной оценки роста плодов при многоплодии. Выявленное различие предполагаемого веса плодов при неосложненной моно- и дихориальной двойне позволяет снизить частоту ложноположительной диагностики синдрома селективной задержки роста. Закономерно что, монохориальная многоплодная беременность, осложненная синдромом селективной задержки роста, сопровождается высоким риском перинатальных осложнений по сравнению с неосложненной двойней. В нашем исследовании установлена четкая корреляция перинатальных исходов с нарушением кровотока в пуповине плода с задержкой роста. Неблагоприятные исходы, такие как антенатальная гибель плода, ранняя неонатальная летальность и неврологические нарушения у новорожденных, наиболее часто встречались при II и III типах ССЗРП. Таким образом, информация, полученная в ходе исследования, приблизила нас к пониманию роли ССЗРП в развитии перинатальных осложнений монохориальной многоплодной беременности. Наличие данного синдрома требует

пристального наблюдения из-за высоких перинатальных рисков, особенно при II и III его типах, что было показано при сравнении частоты неблагоприятного течения беременности и состояния новорожденных.

Одним из осложнений монохориальной беременности поддающихся внутриутробной коррекции является фето-фетальным трансфузионным синдромом. В ходе исследования установлено, что естественное течение беременности, осложненной ФФТС и проведение серийных амниоредукций наиболее часто сопровождаются неблагоприятными исходами – антенатальной гибелью плода/плодов, ранней неонатальной смертностью, неврологическими и дыхательными нарушениями новорожденных. В то время как, выполнение фетоскопии и лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты способствует улучшению перинатальных исходов. Внедрение ФЛКА в клиническую практику национального Центра позволило впервые в Российской Федерации оценить эффект кривой обучения фетальным хирургическим вмешательствам. Представленный нами опыт хирургической коррекции ФФТС демонстрирует увеличение как общей выживаемости, так и выживаемости двоих плодов, а также снижение частоты послеоперационных осложнений. Этому способствовали несколько факторов, таких как накопление опыта (эффект кривой обучения), совершенствование оперативной техники и улучшение ультразвукового мониторинга. Наши данные дают веские аргументы в пользу выполнения фетальной хирургии в крупных специализированных центрах в руках опытной команды хирургов, прошедших соответствующий тренинг. Улучшение исходов оперативного лечения ФФТС, несомненно, является результатом обучения хирургической бригады и оптимизации методик оперативного вмешательства. В текущем исследовании были проанализированы осложнения внутриутробного лечения ФФТС, а также факторы их риска. Наиболее часто ФЛКА сопровождалась прерыванием беременности, преждевременными родами и антенатальной гибелью одного плода. Выявлено влияние на выживаемость плодов при ФЛКА таких

факторов как стадия ФФТС, наличие синдрома селективной задержки роста одного из плодов, кардиомиопатии плода реципиента, анемии у одного из плодов.

Оценка изменений сердечно-сосудистой системы плодов при ФФТС позволила более точно оценить исходное состояние реципиента и тем самым выбрать оптимальную тактику ведения беременности, особенно при I стадии. Оценка тяжести кардиомиопатии в динамике даёт возможность определить результативность оперативного лечения ФФТС. Приведенные результаты, с одной стороны, подтверждают корреляцию тяжелой кардиомиопатии плода-реципиента с более прогрессивной стадией ФФТС, с другой – указывают на высокую частоту поражения сердца и при более ранних стадиях. Следовательно, все новорожденные, перенесшие ФФТС, нуждаются в детальном эхокардиографическом обследовании в раннем неонатальном периоде. Проведенное исследование показало, что наиболее значимыми критериями диагностики кардиомиопатии плода-реципиента являются кардио-торакальный индекс, патологический кровоток в венозном протоке, пульсация вены пуповины, концентрация NT-proBNP в амниотической жидкости. Патологические показатели данных параметров свидетельствовали о более прогрессивной стадии ФФТС, что ухудшает перинатальный прогноз. Поэтому, проведение расширенного эхокардиографического исследования плодов при ФФТС является важным компонентом клинической оценки, необходимым для прогнозирования исходов оперативного лечения, а оценка кардиомиопатии в динамике даёт возможность определить результативность различных методов лечения; наконец, количественная оценка нарушений сердечно-сосудистой системы необходима для прогнозирования перинатальных исходов и отсроченных осложнений у новорожденного.

Таким образом, ФФТС является тяжелым осложнением монохориального многоплодия с высокой заболеваемостью и смертностью. Плацентарные сосудистые анастомозы являются анатомическим субстратом

развития ФФТС, а фетоскопическая лазерная коагуляция является единственным патогенетически обоснованным методом лечения с наилучшей выживаемостью и неврологическими исходами, что было доказано рандомизированным контролируемым исследованием. Хотя раннее прогнозирование специфических осложнений монохориальной двойни ограничено, подгруппа беременных с высоким риском развития ФФТС или ССЗРП может быть идентифицирована в первом триместре. Четкое определение степени тяжести ФФТС должно учитывать срок гестации. Классификация Квинтеро описывает тяжесть ФФТС, но не скорость прогрессирования. ФЛКА следует дополнять техникой «Соломона» с целью снижения частоты рецидивирования ФФТС и развития послеоперационного САП. Однако, несмотря на применение ФЛКА и значительного улучшения показателей выживаемости и неврологических исходов при ФФТС, риск неврологических осложнений, по-прежнему, остается около 8%.

Прогноз для жизни и здоровья плода при монохориальной беременности, осложненной СОАП, как правило, неблагоприятный. Естественное течение данного синдрома сопровождается высокой частотой перинатальной заболеваемости и смертности. К сожалению, выжидательная тактика ведения беременности не позволяет предотвратить развитие осложнений. Согласно полученным нами результатам, своевременная внутриутробная хирургическая коррекция СОАП способствует значительному снижению перинатальных потерь.

Описанный современный подход к тактике ведения монохориальной многоплодной беременности, основанный на принципах доказательной медицины, позволяет улучшить диагностику, лечение осложнений и перинатальные исходы.

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 перцентильные 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 перцентилиа 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 перцентильные 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 ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Абрамян М.А., Гладкова К.А., Костюков К.В., Тетруашвили Н.К. Эндоскопические фетальные хирургические операции: перспективы развития Акушерство и гинекология. 2013. № 12. С. 22-27.
2. Бугеренко А.Е., Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Суханова Д.И. Синдром фето-фетальной трансфузии. Фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов Акушерство и гинекология. 2013. № 10. С. 40-45.
3. Бугеренко А.Е., Суханова Д.И., Донченко Я.С., Панина О.Б., Сичинава Л.Г. Ангиоархитектоника плаценты при синдроме фето-фетальной трансфузии у беременных с монохориальной двойней. Перинатальные исходы Акушерство и гинекология. 2019. № 5. С. 63-69.
4. Бугеренко А.Е., Щербакова Л.Н., Суханова Д.И., Сичинава Л.Г., Панина О.Б. Методика Соломона при оперативном лечении синдрома фето-фетальной трансфузии Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. Т. 15. № 4. С. 74-77.
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. Диагностика синдрома селективной задержки роста плода, синдрома обратной артериальной перфузии при монохориальной многоплодной беременности Акушерство и гинекология. 2016. № 2. С. 14-18.
7. 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.
8. 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. 176-180.

9. 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.

10. 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.

11. Костюков К.В., Гус А.И., Гладкова К.А., Тетруашвили Н.К. Способ коагуляции сосудов пуповины плода с акардией при синдроме обратной артериальной перфузии Патент на изобретение ru 2562600 с1, 10.09.2015. Заявка № 2014138408/14 от 24.09.2014.

12. Костюков К.В., Павлов К.А., Дубова Е.А., Стыгар А.М., Гус А.И., Щёголев А.И. Синдром обратной артериальной перфузии (клинические наблюдения и обзор литературы) *Медицинская визуализация*. 2012. № 6. С. 120-126.

13. Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А. Прогнозирование специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности в I триместре *Акушерство и гинекология*. 2019. № 12. С. 34-42.

14. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.А., Каштанова Т.А., Шлыкова А.В., Кянксеп И.В., Мовчан В.Е. Основные осложнения операции фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме *Таврический медико-биологический вестник*. 2018. Т. 21. № 2-2. С. 189-194.

15. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.А., Каштанова Т.А., Шлыкова А.В., Кянксеп И.В. Синдром обратной артериальной перфузии: патофизиологические аспекты и принципы диагностики *Таврический медико-биологический вестник*. 2018. Т. 21. № 2-2. С. 195-201.

16. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Овсянников Ф.А., Каштанова Т.А., Кянксеп И.В., Кянксеп А.Н., Кузнецов А.А., Шлыкова А.В., Мовчан В.Е. Повторное применение фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при рецидиве фето-фетального трансфузионного синдрома Трансляционная медицина. 2018. Т. 5. № 3. С. 66-69.
17. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Шлыкова А.В., Кузнецов А.А. Специфические осложнения монохориального многоплодия - фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром анемии-полицитемии Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017. № 2. С. 18-23.
18. Низяева Н.В., Костюков К.В., Гладкова К.А., Куликова Г.В., Щеголев А.И. Роль синдрома обратной артериальной перфузии близнецов в развитии плода-акардиуса Архив патологии. 2016. Т. 78. № 4. С. 54-57.
19. Низяева Н.В., Ляпин В.М., Кузнецова М.Н., Баранова Е.Е., Трофимов Д.Ю., Туманова У.Н., Михайлова А.Н., Костюков К.В., Гладкова К.А. Синдром обратной артериальной перфузии в монохориальной диамниотической плаценте с развитием плода-акардиуса Архив патологии. 2016. Т. 78. № 5. С. 33-36.
20. Поварова А.А., Сичинава Л.Г., Бугеренко А.Е., Выхристюк Ю.В. Особенности роста плодов при монохориальной двойне Вестник российского государственного медицинского университета. 2011. № 2. С. 39.
21. Романовский А.Н., Михайлов А.В. Фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты при монохориальном многоплодии, осложненном фето-фетальным трансфузионным синдромом Таврический медико-биологический вестник. 2018. Т. 21. № 2-2. С. 120-125.
22. Романовский А.Н., Михайлов А.В., Кузнецов А.А., Каштанова Т.А., Кянксеп И.В. Влияние стадии фето-фетального трансфузионного синдрома на перинатальные исходы после применения фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2019. № 2. С. 35.1-36.

23. 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. Т. 15. № 3. С. 137-143.
24. Сичинава Л.Г., Калашников С.А., Панина О.Б. Монохориальная двойня: особенности течения беременности и родов, перинатальные исходы *Акушерство и гинекология*. 2013. № 2. С. 12.
25. Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Гамсахурдиа К.Г. Дискордантный рост плодов у беременных с монохориальной двойней *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015. Т. 9. № 1. С. 6-12.
26. Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Калашников С.А. Ультразвуковая диагностика в тактике ведения беременности и родов при многоплодии *Акушерство и гинекология*. 2011. № 6. С. 5.
27. 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 (24). С. 24-32.
28. Abdel-Sattar, M., Platt, L. D., DeVore, G., Porto, M., Benirschke, K., & Chmait, R. H. (2014). Treatment of complicated spontaneous twin anemia-polycythemia sequence via fetoscopic laser ablation of the vascular communications. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 38, 233–237.
29. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2013;121:1122–33.
30. Acosta-Rojas R, Becker J, Munoz-Abellana B, Ruiz C, Carreras E, Gratacos E, Catalunya and Balears Monochorionic Network: Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:98– 102.
31. Akkermans J, Peeters SHP, Klumper FJ, Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D. Twenty-five years of fetoscopic laser coagulation in twin–twin transfusion syndrome: a systematic review. *Fetal Diagn Ther* 2015; 38: 241–253.

32. Ananth CV, Vintzileos AM, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai Y-L. Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 917 – 924.
33. Assaf, S. A., Benirschke, K., & Chmait, R. H. (2011). Spontaneous twin anemia-polycythemia sequence complicated by recipient placental vascular thrombosis and hydrops fetalis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 24, 549–552.
34. Baergen N.R. *Manual of Pathology of the Human Placenta*. Second Edition, Springer Science+Business Media, LLC. 2011
35. Baschat AA, Barber J, Pedersen N, et al. Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209: 234e1–8.
36. Berg C, Holst D, Mallmann MR, Gottschalk I, Gembruch U, Geipel A. Early vs late intervention in twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Jan;43(1):60-4. doi: 10.1002/uog.12578.
37. Bhide A, Sankaran S, Sairam S, Papageorghiou AT, Thilaganathan B. Relationship of intertwin crown – rump length discrepancy to chorionicity, fetal demise and birth- weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 131 – 135.
38. Blickstein I. Normal and abnormal growth of multiples. *Semin Neonatol* 2002;7:177-85.
39. Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, Daly S, Higgins JR, Dornan J, Morrison JJ, Burke G, Higgins S, Dicker P, Manning F, Mahony R, Malone FD; Perinatal Ireland Research Consortium. Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 94 – 103.
40. Callaghan WM, MacDorman MF, Rasmussen SA, Qin C, Lackritz EM. The contribution of preterm birth to infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*. 2006;118:1566-1573

41. Caravello JW, Chauhan SP, Morrison JC, et al. Sonographic examination does not predict twin growth discordance accurately. *Obstet Gynecol* 1997;89:529–33
42. Carr SR, Aronson MP, Coustan DR. Survival rates of monoamniotic twins do not decrease after 30 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Sep;163(3):719-722.
43. Casanova, J., Paiva, C., Carvalho, C., & Cunha, A. C. (2014). Twin anemia polycythemia sequence: A report of three cases. *Journal of Reproductive Medicine*, 59, 596–598.
44. Casasbuenas A, Wong AE, Sepulveda W. Nuchal translucency thickness in monochorionic multiple pregnancies: value in predicting pregnancy outcome. *J Ultrasound Med* 2008; 27: 363–369.
45. Chalouhi GE, Essaoui M, Stirnemann J, et al. Laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *Prenat Diagn* 2011;31:637–46.
46. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203: 305-315. doi: 10.1016/j.ajog.2010.04.031
47. Chitrit Y, Filidori M, Pons JC, Duyme M, Papiernik E (1999) Perinatal mortality in twin pregnancies: a 3-year analysis in Seine Saint- Denis (France). *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 86:23–28
48. Chmait RH, Kontopoulos EV, Korst LM, Llanes A, Petisco I, Quintero RA. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twin–twin transfusion syndrome treated with laser surgery: the USFetus experience. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 393.e1 – 6.
49. Chmait RH, Korst LM, Bornick PW, et al. 2008. Fetal growth after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 199: 47.e1 – 47.e6.
50. D.V. Valsky, E. Eixarch, J.M. Martinez , F. Crispi , E. Gratacós Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology,

diagnostic approach and management dilemmas *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 15 (2010) 342e348

51. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, et al. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Weight discordance and perinatal mortality in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:643–8.

52. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; The South-west Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Crown – rump length discordance and adverse perinatal out- come in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 621 – 626.

53. D'Antonio F, Odibo AO, Prefumo F, Khalil A, Buca D, Flacco ME, et al. Weight discordance and perinatal mortality in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52(1):11e23

54. Davey B.T., Donofrio M.T., Moon-Grady A.J., Fifer C.G., Cuneo B.F., Falkensammer C.B., Szwasz A.L., Rychik J. Development and validation of a fetal cardiovascular disease severity scale // *Pediatric Cardiology*. 2014. No. 35. P. 1174-1180.

55. De Assunção RA, Liao AW, De Lourdes Brizot M, Krebs VJ, Zugaib M. Perinatal outcome of twin pregnancies delivered in a teaching hospital. *Obstet Gynecol* 2010;56(4):447-451.

56. de Villiers, S. F., Slaghekke, F., Middeldorp, J. M., Walther, F. J., Oepkes, D., & Lopriore, E. Placental characteristics in monochorionic twins with spontaneous versus post-laser twin anemia–polycythemia sequence. *Placenta* 2013;34:456–9.

57. de Villiers, S. F., Slaghekke, F., Middeldorp, J. M., Walther, F. J., Oepkes, D., & Lopriore, E. (2012). Arterio-arterial vascular anastomoses in monochorionic placentas with and without twin-twin transfusion syndrome. *Placenta*, 33, 652–654.

58. Derom C, Leroy F, Vlietinck R, Fryns JP, Derom R. High frequency of iatrogenic monozygotic twins with administration of clomiphene citrate and a change in chorionicity. *Fertil Steril* 2006; 85: 755–757.
59. Di Mascio D, Acharya G, Khalil A, et al. Birthweight discordance and neonatal morbidity in twin pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98:1245-1257. doi.org/10.1111/aogs.13613
60. Dias T, Arcangeli T, Bhide A, Napolitano R, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B (2011) First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* doi:10.1002/uog.8956
61. Diehl W, Diemert A, Glosemeyer P, et al. Development of survival rates after intrauterine therapy for severe mid-trimester twin-twin transfusion syndrome: experience with 600 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;36(Suppl. 1):67.
62. Diehl W, Glosemeyer P, Tavares De Sousa M, et al. Twin anemia-polycythemia sequence in a case of monoamniotic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:108–11.
63. Douglas L, Vanderbilt DL, Schragger SM, et al. Prevalence and risk factors of cerebral lesions in neonates after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:320.e1–6.
64. Duncombe GJ, Dickinson JE, Evans SF. Perinatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;101:1190-6.
65. Eixarch E, Valsky D, Deprest J, Baschat AA, Lewi L, Ortiz JU, Martinez-Crespo JM, Gratacos E Preoperative prediction of the individualized risk of early fetal death after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome *Prenatal Diagnosis* 2013, 33, 1033–1038
66. Erkkola R, Ala-Mello S, Piironen O, Kero P, Sillanpää M. Growth discordancy in twin pregnancies: a risk factor not detected by measurements of biparietal diameter. *Obstet Gynecol* 1985;66:203e6.
67. Ezra Y, Shveiky D, Ophir E, Nadjari M, Eisenberg VH, Samueloff A, et al. Intensive management and early delivery reduce antenatal mortality in

monoamniotic twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005 May;84(5):432-435.

68. Fichera A, Mor E, Soregaroli M, Frusca T. Antenatal detection of arterio-arterial anastomoses by Doppler placental assessment in monochorionic twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 519–523.

69. Fiona Cheong-See et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2016; 354 doi: 10.1136/bmj.i4353

70. Fishel-Bartal, M., Weisz, B., Mazaki-Tovi, S., Ashwal, E., Chayen, B., Lipitz, S., & Yinon, Y. (2015). Can middle cerebral artery peak systolic velocity predict polycythemia in monochorionic diamniotic twins? Evidence from a prospective cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. Advance online publication.

71. Fox CE, Sekizawa A, Pretlove SJ, Chan BC, Okai T, Kilby MD. Maternal cell-free m-RNA in twin pregnancies: the effects of chorionicity and severe twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 1206–1211.

72. Fratelli N, Prefumo F, Fichera A, Valcamonico A, Marella D, Frusca T. Nuchal translucency thickness and crown rump length discordance for the prediction of outcome in monochorionic diamniotic pregnancies. *Early Hum Dev* 2011; 87: 27–30.

73. Fumagalli M, Schiavolin P, Bassi L, Groppo M, Uccella S, De CA, et al. The impact of twin birth on early neonatal outcomes. *Am J Perinatol* 2016;33(1): 63e70.

74. Genova, L., Slaghekke, F., Klumper, F. J., Middeldorp, J. M., Steggerda, S. J., Oepkes, D., & Lopriore, E. (2013). Management of twin anemia-polycythemia sequence using intrauterine blood transfusion for the donor and partial exchange transfusion for the recipient. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 34, 121–126.

75. Gheorghe C.P., Boring N., Mann L., Donepudi R., Lopez S.M., Chauhan S.P., Bhandari V., Moise K.J. Jr., Johnson A., Papanna R. Neonatal Outcomes and

Maternal Characteristics in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies: Uncomplicated versus Twin-to-Twin Transfusion Syndrome Survivors after Fetoscopic Laser Surgery. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2020;47(2):165-170. doi: 10.1159/000500858. Epub 2019 Aug 21

76. Graeve P, Banek C, Stegmann-Woessner G, et al. Neurodevelopmental outcome at 6 years of age after intrauterine laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Acta Paediatr* 2012;101:1200–5.

77. Gratacós E, Antolin E, Lewi L, et al. Monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic flow (Type III): feasibility and perinatal outcome of fetoscopic placental laser coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:669e75.

78. Gratacos E, Carreras E, Becker J, et al. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:159–63.

79. Gratacos E, Lewi L, Carreras E, et al. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:456–60.

80. Gratacos E, Lewi L, Munoz B, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:28–34.

81. Gratacos E, Van Schoubroeck D, Carreras E, et al. Impact of laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome on fetal Doppler indices and venous blood flow volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(2):125–30.

82. Gucciardo, L., Lewi, L., Vaast, P., Debska, M., De Catte, L., Van Mieghem, T., . . . Deprest, J. (2010). Twin anemia polycythemia sequence from a prenatal perspective. *Prenatal Diagnosis*, 30, 438–442.

83. Habli M, Livingston J, Harmon J, et al. The outcome of twin-twin transfusion syndrome complicated with placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:424.e1–6.
84. Habli M., Michelfelder E., Cnota J. Prevalence and progression of recipient-twin cardiomyopathy in early-stage twin-twin transfusion syndrome // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2012. No. 39. P. 63-68
85. Habli, M., Bombrys, A., Lewis, D., Lim, F. Y., Polzin, W., Maxwell, R., & Crombleholme, T. (2009). Incidence of complications in twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: A single-center experience. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 201, e411–e417.
86. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991;181:129–33.
87. Harper LM, Roehl KA, Odibo AO, Cahill AG. First trimester growth discordance and adverse pregnancy outcome in dichorionic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 627 – 631.
88. Harper LM, Weis MA, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA, Cahill AG. Significance of growth discordance in appropriately grown twins. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 393.e1 – 5.
89. Hecher K, Diehl W, Zikulnig L, et al. Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:135–9.
90. Hecher K, Lewi L, Gratac'os E, Huber A, Ville Y, Deprest J. Twin reversed arterial perfusion: fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 688–691.
91. Herberg U, Gross W, Bartmann P, et al. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart* 2006;92:95–100.
92. Herway, C., Johnson, A., Moise, K., & Moise, K. J. (2009). Fetal intraperitoneal transfusion for iatrogenic twin anemiapolythemia sequence after laser therapy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 33, 592–594.

93. Huber A, Diehl W, Bregenzler T, et al. Stage-related outcome in twin-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation. *Obstet Gynecol* 2006;108:333–7.
94. Ishii K, Hayashi S, Nakata M, et al. Ultrasound assessment prior to laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome for predicting intrauterine fetal demise after surgery in Japanese patients. *Fetal Diagn Ther* 2007;22(2):149–54.
95. Ishii, K., Hayashi, S., Mabuchi, A., Taguchi, T., Yamamoto, R., Murata, M., & Mitsuda, N. (2014). Therapy by laser equatorial placental dichorionization for early-onset spontaneous twin anemia-polycythemia sequence. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 35, 65–68.
96. Jelin E, Hirose S, Rand L, Curran P, Feldstein V, Guevara-Gallardo S, Jelin A, Gonzales K, Goldstein R, Lee H. Perinatal outcome of conservative management versus fetal intervention for twin reversed arterial perfusion sequence with a small acardiac twin. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 138–141.
97. Jopling, J., Henry, E., Wiedmeier, S. E., & Christensen, R. D. (2009). Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: Data from a multihospital health care system. *Pediatrics*, 123, e333–337.
98. Joseph KS, Fahey J, Platt RW, et al. An outcome-based approach for the creation of fetal growth standards: do singletons and twins need separate standards? *Am J Epidemiol* 2009;169:616-24.
99. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 527–532.
100. Kalafat E., Sebghati M., Thilaganathan B., Khalil A. Predictive accuracy of Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) chorionicity-specific twin growth charts for stillbirth: a validation study *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 193–199 DOI: 10.1002/uog.19069

101. Kent EM, Breathnach FM, Gillan JE, et al. Placental cord insertion and birthweight discordance in twin pregnancies: result of the national prospective ESPRiT Study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;205:376.e1–7.
102. Khalil AA, Khan N, Bowe S, et al. Discordance in fetal biometry and Doppler are independent predictors of the risk of perinatal loss in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:222.e1-10.
103. Lee YM, Cleary-Goldman J, Thaker HM, Simpson LL (2006) Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity. *Am J Obstet Gynecol* 195:863–867
104. Lenclen R, Ciarlo G, Paupe A, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years in children born preterm treated by amnioreduction or fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: comparison with dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:291.e1–5.
105. Lewi L, Cannie M, Blickstein I, et al. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:587.e1e8.
106. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:511.e1–7.
107. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal surgery: a prospective cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:514.e1–8.
108. Lewi L, Lewi P, Diemert A, Jani J, Gucciardo L, Van Mieghem T, Done´ E, Grataco´s E, Huber A, Hecher K, Deprest J. The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 493.e 1–7.
109. Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, et al. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:213.e1–4.

110. Lewi, L., Jani, J., Cannie, M., Robyr, R., Ville, Y., Hecher, K., . Deprest, J. (2006). Intertwin anastomoses in monochorionic placentas after fetoscopic laser coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: Is there more than meets the eye? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194, 790–795.
111. Lopriore, E., Deprest, J., Slaghekke, F., Oepkes, D., Middeldorp, J. M., Vandebussche, F. P., & Lewi, L. Placental characteristics in monochorionic twins with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Obstet Gynecol* 2008;112:753–8.
112. Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, et al. Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence. *Placenta* 2007;28:47–51
113. Lopriore, E., Hecher, K., Vandebussche, F. P., van den Wijngaard, J. P., Klumper, F. J., & Oepkes, D. (2008). Fetoscopic laser treatment of twin-to-twin transfusion syndrome followed by severe twin anemia-polycythemia sequence with spontaneous resolution. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198, e4–e7.
114. Lopriore, E., Slaghekke, F., Kersbergen, K. J., de Vries, L. S., Drogtop, A. P., Middeldorp, J. M., . . . Benders, M. J. (2013). Severe cerebral injury in a recipient with twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41, 702–706.
115. Lopriore, E., Slaghekke, F., Middeldorp, J. M., Klumper, F. J., Oepkes, D., & Vandebussche, F. P. (2009). Residual anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome treated with selective fetoscopic laser surgery: Localization, size, and consequences. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 201, 66, e1–e4.
116. Lopriore, E., Slaghekke, F., Middeldorp, J. M., Klumper, F. J., van Lith, J. M., Walther, F. J., & Oepkes, D. (2011). Accurate and simple evaluation of vascular anastomoses in monochorionic placenta using colored dye. *Journal of Visualized Experiments*, (55), e3208

117. Lopriore, E., Slaghekke, F., Oepkes, D., Middeldorp, J. M., Vandenbussche, F. P., & Walther, F. J. (2010). Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenatal Diagnosis*, 30, 251–255.
118. Lopriore, E., Sueters, M., Middeldorp, J. M., Vandenbussche, F. P., & Walther, F. J. (2005). Haemoglobin differences at birth in monochorionic twins without chronic twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenatal Diagnosis*, 25, 844–850.
119. Lopriore, E., van den Wijngaard, J. P., Middeldorp, J. M., Oepkes, D., Walther, F. J., van Gemert, M. J., & Vandenbussche, F. P. (2007). Assessment of fetofetal transfusion flow through placental arterio-venous anastomoses in a unique case of twin-to-twin transfusion syndrome. *Placenta*, 28, 209–211.
120. Luminoso, D., Figueira, C. O., Marins, M., & Peralta, C. F. (2013). Fetal brain lesion associated with spontaneous twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 42, 721–722.
121. Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 256–260.
122. Martinez JM, Bermudez C, Becerra C, et al. The role of Doppler studies in predicting individual intrauterine fetal demise after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(3):246–51.
123. Maschke C, Franz AR, Ellenrieder B, et al. 2010. Growth after intrauterine laser coagulation for twin-twin transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 95: F115–F117.
124. Matias A, Ramalho C, Montenegro N. Search for hemodynamic compromise at 11–14 weeks in monochorionic twin pregnancy: is abnormal flow in the ductus venosus predictive of twin-to-twin transfusion syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18: 79 – 86.
125. McIntosh J, Meriki N, Joshi A, Biggs V, Welsh AW, Challis D, et al. Long term developmental outcomes of pre-school age children following laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome. *Early Hum Dev.* 2014;90:837-42.

126. Memmo A, Dias T, Mahsud-Dorman S, Papageorghiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins. *BJOG* 2012; 119: 417 – 421.
127. Miller J, Chauhan SP, Abuhamad AZ. Discordant twins: diagnosis, evaluation and management. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(1):10e20.
128. Moore T.R., Gale S., Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 907-912.
129. Moreira de Sa RA, Salomon LJ, Takahashi Y, et al. 2005. Analysis of fetal growth after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Ultrasound Med* 24: 1213–1219.
130. Morris RK, Selman TJ, Harbidge A, Martin WL, Kilby MD. Fetoscopic laser coagulation for severe twin-to-twin transfusion syndrome: factors influencing perinatal outcome, learning curve of the procedure and lessons for new centres. *BJOG* 2010; 117: 1350–1357.
131. Movva, V. C., & Rijhsinghani, A. (2014). Discrepancy in placental echogenicity: A sign of twin anemia polycythemia sequence. *Prenatal Diagnosis*, 34, 809–811.
132. O'Brien WF, Knuppel RA, Scerbo JC, Rattan PK. Birth weight in twins: an analysis of discordancy and growth retardation. *Obstet Gynecol* 1986;67:483e6.
133. O'Connor C, McAuliffe FM, Breathnach FM, et al. Perinatal Ireland Research Consortium. Prediction of outcome in twin pregnancy with first and early second trimester ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1030–5.
134. O'Donoghue K, Barigye O, Pasquini L, Chappell L, Wimalasundera RC, Fisk NM. Interstitial laser therapy for fetal reduction in monochorionic multiple pregnancy: loss rate and association with aplasia cutis congenita. *Prenat Diagn* 2008; 28:535–543.
135. Odibo AO, Cahill AG, Goetzinger KR, Harper LM, Tuuli MG, Macones GA. Customized growth chart for twin gestations to optimize identification of

small-for-gestational age fetuses at risk for intrauterine fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 637 – 642.

136. Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, Vandebussche FP, Walther FJ, Diemert A (2009) The pregnancy and longterm neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *Am J Obstet Gynecol* 200(5):494.e1-8

137. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 6–14.

138. Papanna R, Biau DJ, Mann LK, Johnson A, Moise KJ Jr. Use of the Learning Curve–Cumulative Summation test for quantitative and individualized assessment of competency of a surgical procedure in obstetrics and gynecology: fetoscopic laser ablation as a model. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 218.e1 – 9.

139. Papanna R, Block-Abraham D, Mann L, et al. Risk factors associated with preterm delivery after fetoscopic laser ablation for twin–twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43(1):11–2.

140. Papanna R, Habli M, Baschat A, et al. Cerclage for cervical shortening at fetoscopic laser photocoagulation in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:425e1–7.

141. Peeters SHP, Van Zwet EW, Oepkes D, Lopriore E, Klumper FJ, Middeldorp JM. Learning curve for fetoscopic laser surgery using cumulative sum analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 705–711.

142. Prefumo F, Sethna F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester ductus venosus, nasal bones, and Down syndrome in a high-risk population. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1348 – 1354.

143. Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, et al. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1333–40.

144. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999;19:550–5.

145. Rausen AR, Seki M, Strauss L. Twin transfusion syndrome. A review of 19 cases studied at one institution. *J Pediatr* 1965; 66:613–28.
146. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome (Review) *The Cochrane Library* 2014, Issue 1
147. Robyr, R., Lewi, L., Salomon, L. J., Yamamoto, M., Bernard, J. P., Deprest, J., & Ville, Y. (2006). Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194, 796–803.
148. Rossi AC, D'Addario V. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:147–52.
149. Rossi AC, D'Addario V. Comparison of donor and recipient outcomes following laser therapy performed for twin-twin transfusion syndrome: a meta-analysis and review of literature. *Am J Perinatol* 2009;26(1):27–32.
150. Rossi, A. C., & Prefumo, F. (2014). Perinatal outcomes of twin anemia-polycythemia sequence: A systematic review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 36, 701–707.
151. Ruano R, Rodo C, Peiro JL, et al. Fetoscopic laser ablation of the placental anastomoses in twintwin transfusion syndrome using the 'Solomon technique'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:434–9.
152. Rychik, J., Tian, Z., Bebbington, M. et al, The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007. No. 197:392.1–392
153. Sago H, Hayashi S, Saito M, et al. The outcome and prognostic factors of twin–twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Prenat Diagn* 2010;30(12-13):1185–91.

154. Salomon LJ, Nasr B, Nizard J, et al. Emergency cerclage in cases of twin-to-twin transfusion syndrome with a short cervix at the time of surgery and relationship to perinatal outcome. *Prenat Diagn* 2008;28:1256–61.
155. Sankilampi U, Hannila ML, Saari A, Gissler M, Dunkel L. New population-based references for birth weight, length, and head circumference in singletons and twins from 23 to 43 gestation weeks. *Ann Med* 2013;45:446-54.
156. Scheier M, Molina FS. Outcome of twin reversed arterial perfusion sequence following treatment with interstitial laser: a retrospective study. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31: 35–41.
157. Sebire NJ, D’Ercole C, Carvelho M, Sepulveda W, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding in monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11: 324–327.
158. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, et al. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1203e7.
159. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 2008–2010.
160. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136–44.
161. Senat M-V, Deprest J, Boulvain M, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136–44.
162. Shah A.D., Border W.L., Crombleholme T.M. Initial fetal cardiovascular profile score predicts recipient twin outcome in twin-twin transfusion syndrome // *Journal American Society Echocardiography*. 2008. No. 21. P. 1105-1108.
163. Shrim A, Weisz B, Gindes L, Gagnon R. Parameters associated with outcome in third trimester monochorionic diamniotic twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32:429-34.

164. Skupski DW, Luks FI, Walker M, et al. Preoperative predictors of death in twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser ablation of placental anastomoses. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):388 e1–11.
165. Slaghekke, F., Favre, R., Peeters, S. H., Middeldorp, J. M., Weingertner, A. S., vanZwet, E.W., . . . Lopriore, E. (2014). Laser surgery as a management option for twin anemiapolycythemia sequence. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 44, 304–310.
166. Slaghekke, F., Kist, W. J., Oepkes, D., Pasman, S. A., Middeldorp, J. M., Klumper, F. J., . . . Lopriore, E. (2010). Twin anemia-polycythemia sequence: Diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 27, 181–190.
167. Slaghekke, F., Lewi, L., Middeldorp, J. M., Weingertner, A. S., Klumper, F. J., Dekoninck, P., . . . Lopriore, E. (2014). Residual anastomoses in twin-twin transfusion syndrome after laser: The Solomon randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211, 285, e1–e7.
168. Slaghekke, F., van den Wijngaard, J. P., Akkermans, J., van Gemert, M. J., Middeldorp, J.M., Klumper, F. J., . . .Lopriore, E. (2015). Intrauterine transfusion combined with partial exchange transfusion for twin anemia polycythemia sequence: Modeling a novel technique. *Placenta*,36, 599–602.
169. Slaghekke, F., van Klink, J. M., Koopman, H. M.,Middeldorp, J. M., Oepkes, D., & Lopriore, E. (2014). Neurodevelopmental outcome in twin anemia-polycythemia sequence after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 44, 316–321.
170. Smith NA, Wilkins-Haug L, Santolaya-Forgas J, Acker D, Economy KE, Benson CB (2010) Contemporary management of monochorionic diamniotic twins: outcomes and delivery recom- mendations revisited. *Am J Obstet Gynecol* 203(2):133.e1-6
171. Soundararajan, L. P., & Howe, D. T. (2014). Starry sky liver in twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 43, 597–599.

172. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). 2012;39(5):500e4.
173. Stagnati V, Zanardini C, Fichera A et al. Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 May;49(5):573-582.
174. Stirnemann J.J., Nasr B., Proulx F. Evaluation of the CHOP cardiovascular score as a prognostic predictor of outcome in twin-twin transfusion syndrome after laser coagulation of placental vessels in a prospective cohort // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2012. No. 36. P. 52-57.
175. Stranak, Z., Korcek, P., Hympanova, L., Kyncl, M., & Krofta, L. (2015). Prenatally acquired multiple limb ischemia in a very low birth weight monochorionic twin. *Fetal Diagnosis and Therapy.* Advance online publication.
176. Stritzke, A., Thomas, S., & Somerset, D. (2014). Placental dichotomy: A hint in twin anemia polycythemia sequence. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada,* 36, 1097–1100.
177. Sueters M, Middeldorp JM, Lopriore E, et al. Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies by biweekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:659–64.
178. Suzuki, S. (2010). Twin anemia-polycythemia sequence with placental arterio-arterial anastomoses. *Placenta,* 31, 652.
179. Suzuki. Perinatal Outcomes of Monochorionic-Diamniotic Twin Pregnancies Uncomplicated at 28 Weeks of Gestation. *Japanese Clinical Medicine* 2016;7 15–17 doi:10.4137/JCM.S38895.
180. Taylor MJ, Govender L, Jolly M, et al. Validation of the Quintero staging system for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 2002;100:1257–65.
181. Tei C., Ling L. H., Hodge D. O. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normal and dilated cardiomyopathy // *Journal of Cardiology.* 1995. vol. 26. No. 6. P. 357–366.

182. Tessen JA, Zlatnik FJ. Monoamniotic twins: a retrospective controlled study. *Obstet Gynecol* 1991 Jun;77(6):832-834.
183. Tollenaar, L. S. A., Zhao, D., Middeldorp, J. M., Slaghekke, F., Oepkes, D., & Lopriore, E. (2016). Color difference in placentas with twin anemia polycythemia sequence: An additional diagnostic criterion? *Fetal Diagnosis and Therapy*.
184. Tollenaar L S A, F Slaghekke, L Lewi, Y Ville, 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 Apr 14. doi: 10.1002/uog.22042.
185. Tul N, Verdenik I, Novak Z, Srsen TP, Blickstein I. Prospective risk of stillbirth in monochorionic-diamniotic twin gestations: a population based study. *J Perinat Med* 2011;39(1):51e4.
186. Umur A, van Gemert MJ, Nikkels PG, Ross MG. Monochorionic twins and twin-twin trans- fusion syndrome: the protective role of arterio- arterial anastomoses. *Placenta* 2002;23:201-9.
187. Valsky DV, Eixarch E, Martinez-Crespo JM, et al. Fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:30–4.
188. van den Boom J., Battin M., Hornung T. Twin-twin transfusion syndrome, coarctation of the aorta and hypoplastic aortic arch: a case series report // *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2010. vol. 46. No. 3. P. 76–79.
189. van den Wijngaard, J.P., Lewi, L., Lopriore, E., Robyr, R., Middeldorp, J. M., Vandebussche, F. P., . . van Gemert, M. J. (2007). Modeling severely discordant hematocrits and normal amniotic fluids after incomplete laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *Placenta*, 28, 611–615.
190. van Klink JM, Koopman HM, van Zwet EW, et al. Cerebral injury and neurodevelopmental impairment after annio-reduction versus laser surgery in twin-

twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:81–9.

191. van Klink JM, Koopman HM, van Zwet EW, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, Lopriore E. Improvement in neurodevelopmental outcome in survivors of twin – twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 540.e1 – 7.

192. van Meir, H., Slaghekke, F., Lopriore, E., & van Wijngaarden, W. J. (2010). Arterio-arterial anastomoses do not prevent the development of twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta*, 31, 163–165.

193. Van Mieghem T, Eixarch E, Gucciardo L, Done E, Gonzales I, Van Schoubroeck D, Lewi L, Gratacos E, Deprest J. Outcome prediction in monochorionic diamniotic twin pregnancies with moderately discordant amniotic fluid. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 15–21.

194. VanWinden, K. R.,Quintero, R. A., Kontopoulos, E. V., Korst, L. M., Llanes, A., & Chmait, R. H. (2015). Pre-operative twin anemia/polycythemia in the setting of twin-twin transfusion syndrome (TTTS). *Fetal Diagnosis and Therapy*, 37, 274–280.

195. Verbeek, L., Slaghekke, F., Favre, R., Vieujoz, M., Cavigioli, F., Lista, G., . . . Lopriore, E. (2015). Short-term postnatal renal function in twin anemia-polycythemia sequence. *Fetal Diagnosis and Therapy*.

196. Verbeek, L., Slaghekke, F.,Hulzebos, C. V.,Oepkes,D.,Walther, F. J., & Lopriore, E. (2013). Hypoalbuminemia in donors with twin anemia-polycythemia sequence: A matched case control study. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 33, 241–245.

197. Victoria A, Mora G, Arias F. Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. *Obstet Gynecol* 2001; 97:310e5.

198. Ville Y. Twin-to-twin transfusion syndrome: time to forget the Quintero staging system? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:924–7.

199. Visintin C, Mugglestone MA, James D, et al. Antenatal care for twin and triplet pregnancies: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011;343:d5714.
200. Walsh CA, McAuliffe FM. Recurrent twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:506–12.
201. Weisz B, Peltz R, Chayen B, Oren M, Zalel Y, Achiron R, Lipitz S. Tailored management of twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23: 451–455.
202. Wenstrom KD, Tessen JA, Zlatnik FJ, et al. Frequency, distribution, and theoretical mechanisms of hematologic and weight discordance in monozygotic twins. *Obstet Gynecol* 1992;80:257–61.
203. Wu C.J., Ding D.C., Ren S.S. et al. Hwang KS. Prenatal diagnosis and management of twin reversed arterial perfusion (TRAP) syndrome //Taiwan J Obstet Gynecol. 2008 Mar;47(1):126-8.
204. Yamamoto M, El Murr L, Robyr R, Leleu F, Takahashi Y, Ville Y. Incidence and impact of perioperative complications in 175 fetoscopy-guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1110 – 1116.
205. Yarci, E., Alyamac Dizdar, E., Oncel, M. Y., Kose Cetinkaya, A., Derme, T., Canpolat, F. E., . . . Dilmen, U. (2014). Successful management of twin anemia/polycythemia sequence by syngeneic partial exchange transfusion. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 36, 251–254.
206. Yokouchi,T., Murakoshi,T.,Mishima,T.,Yano,H.,Ohashi,M., Suzuki, T., . . . Torii, Y. (2015). Incidence of spontaneous twin anemia-polycythemia sequence in monozygotic diamniotic twin pregnancies: Single-center prospective study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41, 857–860.
207. Zhao, D. P., de Villiers, S. F., Slaghekke, F., Walther, F. J., Middeldorp, J. M., Oepkes, D., & Lopriore, E. (2013). Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monozygotic placentas. *Placenta*, 34, 589– 593.

208. Zhao, D., Slaghekke, F., Middeldorp, J. M., Duan, T., Oepkes, D., & Lopriore, E. (2014). Placental share and hemoglobin level in relation to birth weight in twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta*, 35, 1070– 1074.