

На правах рукописи

**Сакало
Виктория Анатольевна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ФЕТО-ФЕТАЛЬНОГО ТРАНСФУЗИОННОГО СИНДРОМА ПРИ
МОНОХОРИАЛЬНОЙ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01- акушерство и гинекология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2021

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

Научные руководители:

кандидат медицинских наук

Гладкова Кристина Александровна

Официальные оппоненты:

Косовцова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, кафедра медицинской биохимии и биофизики УрФУ, профессор кафедры, заведующая отделом биофизических и лучевых методов исследований ФГБУ НИИ "Охраны Материнства и Младенчества" Минздрава России;

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

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «30» марта 2021 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации https://science.ncagp.ru/index.php?_t8=4&pr_p_object=146

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Многоплодная беременность ассоциирована с высоким риском развития осложнений таких как ранние потери беременности, преждевременные роды, задержка роста плодов, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, осложнения родов и послеродового периода. Наиболее неблагоприятной в плане перинатальных осложнений является монохориальная многоплодная беременность.

Течение монохориальной многоплодной беременности может сопровождаться развитием специфических осложнений, которые встречаются только при данном типе плацентации. Уникальное строение монохориальной плаценты лежит в основе развития такого осложнения, как фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), возникающего в 10-15% случаев монохориальной беременности в сроке 15-26 недель гестации (Denbow et al. 2000). Неравномерное распределение кровотока, со сбросом крови от одного плода к другому по несбалансированным анастомозам плаценты, является причиной развития данного синдрома (Lewi et al. 2008).

Перинатальный исход непосредственно зависит от своевременной диагностики и выбранной тактики ведения. При отсутствии лечения риск перинатальных потерь возрастает до 70-90% (Gheorghe et al. 2020). Согласно общепризнанному мнению, наиболее патогенетически обоснованным методом лечения является лазерная фотокоагуляция сосудистых анастомозов плаценты (Diehl, Diemert, and Hecher 2014; Sago et al. 2018). Тем не менее даже при видимом «успешном» антенатальном лечении ФФТС дальнейшее течение беременности ассоциировано с высоким риском развития осложнений, неврологическая заболеваемость отмечается у 10% рожденных детей, сердечно-сосудистые осложнения новорожденных встречаются в 12 раз чаще в сравнении с общей популяцией (Manning and Archer 2016).

При ФФТС частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы плода-реципиента (кардиомиопатия, кардиомегалия) крайне высока, что является важным фактором, приводящим к смертности новорожденных в 90% случаев (Finneran et al. 2017). Патогенетическим обоснованием данного состояния является повышенная преднагрузка сердца увеличенным объемом циркулирующей крови со значительно более высоким сердечным выбросом, измеряемым объемным потоком в вене пуповины (Gussi et al. 2006). Возникающая гиперволемиа приводит к высвобождению натрийуретических пептидов, предсердного натрийуретического белка, которые, стимулируют растяжение миокарда.

Существующая классификация ФФТС, разработанная Quintero R. (1999г) (Quintero et al. 1999), удобна в использовании при определении показаний к внутриутробному лечению, а также при оценке эффективности проведенной операции, но не отражает истинного состояния плодов за счет отсутствия в критериях состояния плода оценки функции сердца. Проведение расширенного эхокардиографического исследования плодов является важным компонентом клинической оценки состояния близнецов, определяющим тактику ведения и улучшающим перинатальный прогноз.

В последнее время значительно возрос интерес исследователей к изучению молекулярных основ патогенеза ФФТС. Протеомно-метаболомный анализ стал доступен для клинических исследований, что может способствовать улучшению прогнозирования и диагностики осложнений монохориальной беременности.

Таким образом, актуальными вопросами являются выбор оптимальной тактики ведения беременных и сроков родоразрешения на основании поиска новых молекулярно-генетических и клинико-диагностических маркеров развития ФФТС, возможностях предикции патологии сердечно-сосудистой системы плодов, комплексной оценки факторов риска антенатальной гибели

одного или обоих плодов после проведения внутриутробного оперативного лечения.

Цель исследования:

совершенствование акушерской тактики при монохориальной многоплодной беременности, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом на основании комплексной оценки клинико-диагностических и молекулярно-генетических маркеров диагностики и прогнозирования исходов внутриутробного хирургического лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить течение беременности, родов, состояние новорожденных у беременных монохориальной двойней.
2. Изучить состояние сердечно-сосудистой системы плода-реципиента при помощи современных методов визуальной диагностики и протеомно-метаболического профиля амниотической жидкости.
3. Определить эхографические предикторы антенатальной гибели одного из плодов после проведения оперативного лечения ФФТС.
4. Провести сравнительный анализ различных методов оперативного лечения ФФТС, определить их эффективность и влияние на течение раннего неонатального периода.
5. На основе полученных данных усовершенствовать существующие методы диагностики и лечения, разработать алгоритм ведения монохориальной многоплодной беременности с целью снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений.

Научная новизна

В результате исследования проведена оценка факторов риска развития фето-фетального трансфузионного синдрома, а также определены предикторы антенатальной гибели одного из плодов после проведения внутриутробного оперативного лечения.

Изучена структура неонатальной заболеваемости и смертности при ФФТС, а также заболеваемость новорожденных в зависимости от их принадлежности во внутриутробном периоде (плод-донор или плод-реципиент). Проведен анализ различных методов внутриутробного лечения ФФТС, а также их влияние на неонатальную заболеваемость.

В работе изучен вклад ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе сердечно-сосудистой патологии плодов при ФФТС, дана оценка эхокардиографических параметров. Проанализирована корреляция данных УЗИ, эхокардиографии, данных молекулярных методов исследования в прогнозировании исходов внутриутробного оперативного лечения, а также неонатальной заболеваемости.

Впервые проведено исследование метаболомного профиля околоплодных вод плода у пациенток с монохориальной многоплодной беременностью, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом.

Практическая значимость

С целью своевременной диагностики и лечения ФФТС всем пациенткам с высоким риском развития данного осложнения по результатам комбинированного скрининга I триместра рекомендуется регулярное выполнение эхографического обследования.

Выявлены патофизиологические механизмы развития кардиомиопатии плодов. Идентифицированная панель органических кислот позволяет прогнозировать течение фето-фетального трансфузионного синдрома, тяжесть кардиомиопатии, а также неонатальную заболеваемость. Выявленные органические кислоты являются специфичными для кардиомиопатии плода-реципиента, что делает возможным более пристальный мониторинг состояния плодов.

С целью профилактики неблагоприятных осложнений (потерь беременности, формирования врожденных пороков развития) при указании на перенесенный ФФТС целесообразно выделить группу пациенток с выраженной кардиомиопатией плодов по данным эхокардиографии и молекулярных методов обследования для тщательного обследования и динамического контроля.

На основании полученных результатов в клиническую практику разработано и внедрено два современных алгоритма, основанных на регулярном эхографическом обследовании беременных: ведение пациенток высокого риска развития ФФТС и динамическое обследование и лечение пациенток, перенесших ФФТС в зависимости от показателей эхокардиографии плодов, концентрации NT-proBNP, метаболомного профиля околоплодных вод. Указанные алгоритмы направлены на снижение частоты акушерских осложнений и улучшение перинатальных исходов.

Положения, выносимые на защиту

1. Фето-фетальный трансфузионный синдром – осложнение монохориальной многоплодной беременности, наиболее часто встречающееся при спонтанном наступлении беременности у первобеременных женщин в возрасте 25-30 лет с нормальным индексом массы тела. Кардиомиопатия плода-реципиента отмечается уже на I стадии принятой классификации ФФТС и встречается в 70% случаях. Пациенткам с ФФТС для определения состояния сердечно-сосудистой системы плода-реципиента необходимо проведение экспертной эхокардиографии плодов с целью предикции перинатальных осложнений.

2. Общая выживаемость плодов после фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты достигает 87%. Патологический кровоток в артерии пуповины и венозном протоке, а также краевое/оболочечное отхождение пуповины являются факторами риска послеоперационной гибели плодов. Дополнительными факторами риска гибели плода-донора являются

анемия плода и дискордантность массы плодов более 25%; плода-реципиента – кардиомиопатия. Применение метода “Соломон” позволило увеличить постоперационную выживаемость обоих плодов, а также снизить частоту рецидива ФФТС и развития синдрома анемии-полицитемии.

3. Исследование амниотической жидкости плода-реципиента при проведении внутриутробного оперативного лечения позволило идентифицировать маркеры патологии сердечно-сосудистой системы плодов. Уровень NT-proBNP околоплодных вод позволяет прогнозировать тяжесть кардиологических осложнений новорожденных. Наиболее высокие цифры NT-proBNP ассоциированы с развитием тяжелой кардиомиопатии и стеноза легочной артерии плода-реципиента. Гемодинамические изменения в системе плод-плацента, обусловленные фето-фетальным трансфузионным синдромом, приводят к нарушению процессов энергетического обмена миокарда плодов, что отражается в метаболомном профиле околоплодных вод. Профиль органических кислот (3-гидроксibuтират, 2-кетоглутаровая кислота) ассоциирован с тяжестью кардиомиопатии новорожденных.

4. Фето-фетальный трансфузионный синдром ассоциирован с высокой частотой неонатальной заболеваемости близнецов с характерными для них различиями. Для новорождённых-реципиентов характерны ВЖК III-IV степени, перивентрикулярная лейкомаляция, гипертрофия миокарда, недостаточность атриовентрикулярных клапанов, стеноз легочной артерии, легочная гипертензия. В то же время у новорожденных-доноров кардиомиопатия и поражения ЦНС встречаются статистически значимо реже, а заболевания сердечно-сосудистой системы с незначительной частотой характеризуются патологией аорты.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в определении и постановке цели и задач исследования, разработке дизайна, а также систематизации данных литературы по теме диссертации. Автор лично принимала участие в качестве

хирурга или ассистента хирурга в большинстве операций исследования, осуществляла забор (околоплодные воды, плацента) и подготовку биологического материала, участвовала в постановке молекулярных методов исследования. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка данных и научное обобщение полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация результатов

Обсуждение диссертации состоялось на межклинической конференции сотрудников акушерских отделений (13 августа 2020 года) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И.Кулакова Минздрава России» (14 сентября 2020 года, протокол №28).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный и оптимизированный на основании полученных результатов алгоритм персонализированного ведения женщин с монохориальной многоплодной беременностью внедрен в практику акушерских отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Результаты исследования представляются клиническим ординаторам и аспирантам в рамках лекционного материала и практических занятий.

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них – 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 29 рисунками.

Библиографический указатель включает 125 литературных источника, из них 4 работы отечественных авторов и 121 - зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнялась в акушерских отделениях ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2017 года 2020 год. В исследование включено 260 беременных женщин с монохориальной диамниотической двойней и 382 новорожденных, которые проходили обследование/лечение и были родоразрешены в Центре.

На первом этапе у всех пациенток оценивались клинико-анамнестические данные. Были выделены 2 группы: 1 группа (основная) – 161 пациентка с фето-фетальным трансфузионным синдромом, 2 группа (группа сравнения) – 99 пациенток с нормально протекающей беременностью монохориальной диамниотической двойней

Обследование беременных женщин было проведено в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»". Также всем пациенткам проводилось экспертное ультразвуковое исследование. Ультразвуковая экспертная эхография

и эхокардиография плодов была выполнена с помощью ультразвуковой системы Voluson E8 (GE MedicalSystems, Zipf, США).

На втором этапе, в соответствии с одной из задач исследования по изучению сердечно-сосудистой системы плодов при ФФТС было выполнено эхокардиографическое исследование плодов, определена концентрация N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в околоплодных водах иммунохемилюминесцентным методом (CLIA - «Immulite2000 NT-proBNP», «SiemensHealthcareDiagnosticsInc.» (США)) и верифицирован метаболомный профиль околоплодных вод у 81 беременной с фето-фетальным трансфузионным синдромом. Забор образцов амниотической жидкости в группах производился в момент проведения ФЛКА, сразу после введения фетоскопа и при родоразрешении.

В ходе работы проводилось сравнение различных методов хирургического внутриутробного лечения у 52 пациенток. В 1а группу вошли 29 беременных с ФФТС, которым была выполнена фетоскопия, селективная лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты; во 1б группу – 23 пациентки, которым проведена лазерная коагуляция анастомозов методом Соломон в 2019-2020 гг.

На третьем этапе проводилось родоразрешение и оценка состояния 382 новорожденных.

Исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований Центра.

Результаты обследования вносились в специально разработанные тематические карты и в электронные таблицы MS Excel. Статистическая обработка данных выполнялась на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистической программы «GraphPad Prism 8» (GraphPad Software, USA).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Перинатальные исходы при нормальном течении монохориальной многоплодной беременности и при фето-фетальном трансфузионном синдроме изучены на основании анализа течения 260 беременностей, из них 161 пациентка с фето-фетальным трансфузионным синдромом вошла в I группу, II (группу сравнения) - составили 99 неосложненных монохориальных диамниотических двоен. В группах проводилась оценка течения антенатального периода: частоты акушерских осложнений (истмико-цервикальная недостаточность, гестационный сахарный диабет, угроза прерывания беременности, преэклампсия и др.), частоты антенатальной гибели одного или обоих плодов, тип родоразрешения, показания к родам; и неонатального периода: гестационный возраст при рождении, масса тела новорождённых, оценка по шкале Апгар, частота госпитализации и продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН), неонатальная заболеваемость и смертность.

Анализ среднего возраста беременных показал, что пациентки из группы ФФТС) были моложе и с более низкой массой тела, чем в группе сравнения. Умеренная и тяжелая преэклампсия достоверно чаще встречалась во II группе (10,7% - в I группе, 18,4% - во II группе, $p=0,0119$), анемия беременных была чаще диагностирована в группе ФФТС, $p=0,0427$.

Данные о сроках родоразрешения пациенток, находящихся под нашим наблюдением, сведены в Таблицу 1. При изучении сроков родоразрешения было проанализировано 146 случаев в основной группе и 99 – в группе сравнения; из группы I было исключено 15 (8,75%) беременных в связи с прерыванием беременности до 22 недель гестации. Достоверно чаще преждевременные роды были диагностированы при фето-фетальном трансфузионном синдроме, своевременные роды не имели статистически значимых различий.

Таблица 1 Срок родоразрешения

Срок беременности	1 группа	2 группа	p-value
Медиана срока родоразрешения*	32,0 [29.0-35.0]	35,6 [34,1-36,4]	<0,0001
Очень ранние преждевременные роды**	27 (18,49%)	-	<0,0001
Ранние преждевременные роды**	66 (45,21%)	21 (21,21%)	0,0001
Поздние преждевременные роды**	38 (26,03%)	62 (62,63%)	<0,0001
Своевременные роды**	14 (9,59%)	16 (16,16%)	0,1638

Экспертная эхокардиография плодов была выполнена 81 беременной с ФФТС, по результатам которого был установлен диагноз кардиомиопатии плода-реципиента. В группе сравнения эхокардиография плодов проведена 30 пациенткам, признаки сердечно-сосудистой патологии не выявлены ни в одном случае. Наиболее распространенными эхографическими признаками кардиомиопатии плода-реципиента были гипертрофия миокарда и кардиомегалия. При III и IV стадиях ФФТС гипертрофия миокарда была диагностирована значительно чаще (100%) по сравнению с I и II стадиями ФФТС (73,8%), $p < 0,0001$. Также для более прогрессивных стадий ФФТС была характерна выраженная кардиомегалия – медиана КТИ – 0,56, по сравнению с I – II стадией – КТИ – 0,52, $p = 0,0001$. При анализе индекса производительности миокарда (индекс Тэя) левого желудочка достоверных отличий при разных стадиях ФФТС не отмечалось ($p = 0,3779$). Это обусловлено первичным изменением функции правого желудочка, тогда как ремоделирование левого желудочка происходит значительно позже. Под действием измененной гемодинамики, возникающей вследствие ФФТС, возможно формирование дисфункции (недостаточности/атрезии) атриовентрикулярных клапанов. Данное патологическое состояние достоверно чаще было диагностировано при III и IV стадиях ФФТС – 29,03% по сравнению с I и II – 8%, $p = 0,0260$.

При выполнении эхокардиографического исследования кардиомиопатия плода-реципиента в исследуемой когорте встречалась в 70,37% (57 из 81) случаях, и была выявлена даже при I стадии ФФТС по классификации R.

Quintero. Изучение содержания NT-proBNP в околоплодных водах плода-реципиента не показало статистически значимых различий в зависимости от стадии ФФТС: среднее значение \pm стандартное отклонение при I стадии составило 4726 ± 4310 , при II - 5963 ± 4825 , при III - 7493 ± 5614 , при IV- 9168 ± 6570 . Для изучения концентрации NT-proBNP в зависимости от наличия ультразвуковых критериев кардиомиопатии плода было сформировано 2 подгруппы: 1А подгруппа – с признаками кардиомиопатии (n=51), 1Б подгруппа – без эхографических признаков кардиомиопатии (n=30). При анализе данных было выявлено, что уровень NT-proBNP в подгруппе 1А был значительно выше, чем в подгруппе 1Б ($6939 [4569-10311]$ и $2919 [2324-3804]$ пг/мл, $p < 0,0001$). Индекс производительности миокарда достоверно выше в подгруппе 1А: 0,55 и 0,43 соответственно, $p < 0,0001$. Срок беременности при проведении забора материала и при родоразрешении статистических различий не имел.

Также в ходе исследования была изучена роль уровня NT-proBNP в околоплодных водах плода-реципиента в качестве диагностического маркера врожденных пороков сердца и кардиомиопатии новорожденных. Была выявлена статистически значимая корреляция данного параметра в развитии сердечно-сосудистой патологии детей в раннем неонатальном периоде (рис. 1). Площадь под кривой составила 81,18%, чувствительность – 70%, специфичность – 73,68% при пороге отсечки 6855 пг/мл.

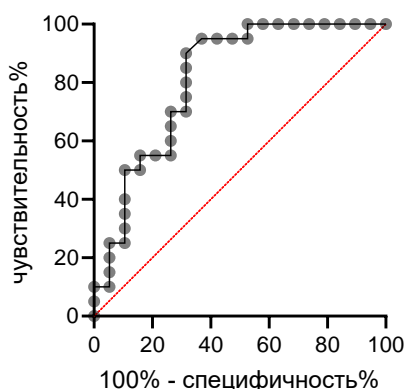


Рисунок 1 ROC кривая предикции сердечно-сосудистой патологии новорожденного по NTproBNP

На основании изучения метаболомного профиля околоплодных вод была получена статистически достоверная разница в концентрации органических кислот (2-кетоглутарата и 3-гидроксипутирата), характеризующих развитие кардиомиопатии плода-реципиента. Согласно полученным данным была разработана модель логистической регрессии, позволяющая прогнозировать риск развития кардиомиопатии плода-реципиента при проведении ФЛКА. ROC-кривая, характеризующая разработанную модель приведена на Рисунке 2.

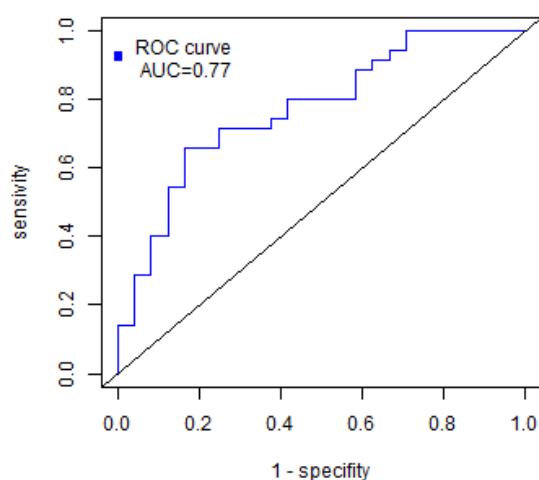


Рисунок 2. ROC-кривая для модели логистической регрессии, позволяющей диагностировать кардиомиопатию плода по концентрации органических кислот в амниотической жидкости

При изучении рисков антенатальной гибели плодов после проведения ФЛКА было проанализировано течение беременностей 123 пациенток, из них 76 составили контрольную группу с двумя живыми плодами, 26 – с антенатальной гибелью плода-донора и 21 – с антенатальной гибелью плода-реципиента (Табл.2). Было выявлено, что расположение плаценты по передней стенке сопряжено с высоким риском антенатальной гибели плодов после проведения ФЛКА, $p=0,0218$. Факторами риска для антенатальной гибели плода-донора являются дискордантность по массе плодов менее 25%, патологическое прикрепление пуповины, анемия, нулевой или реверсный кровоток в артерии

пуповины плода донора. Факторами риска антенатальной гибели плода-реципиента является аномальное прикрепление пуповины, кардиомегалия, патологический кровоток в артерии пуповины и венозном протоке плода. Уровень NT-proBNP своей прогностической значимости в антенатальной гибели плода не показал, $p=0,5574$.

Таблица 2 Характеристика факторов риска антенатальной гибели одного из плодов после проведения ФЛКА

Характеристика	Контроль	Гибель плода-донора	Гибель плода-реципиента	p-value
Срок проведения ФЛКА*	21,65 (19,15-23,2)	20,7 (18,9-21,7)	21,4 (19,3-23,9)	0,1514
Расположение плаценты по передней стенке матки**	32 (42,1%)	13 (50%)	16 (76%)	0,0218
Дискордантность предполагаемой массы плодов более 25%**	37 (48,7%)	23 (88,5%)	13 (61,9%)	0,0017
Патологическое прикрепление пуповины плода-донора**	48 (63,2%)	23 (88,5%)	10 (47,6%)	0,0098
Патологическое прикрепление пуповины плода-реципиента**	24 (31,6%)	2 (7,7%)	15 (71,4%)	<0,0001
МСС в СМА >1,5 МоМ плода-донора**	2 (2,6%)	5 (19,2%)	2 (9,5%)	0,0178
Кардиомегалия плода-реципиента**	17 (22,4%)	4 (15,4%)	16 (76,2%)	<0,0001
Нулевой/реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины плода-донора**	3 (3,9%)	17 (65,4%)	3 (14,3%)	<0,0001
Нулевой/реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины плода-реципиента**	4 (8,7%)	0	9 (42,9%)	<0,0001
Отрицательная/реверсная А-волна в венозном протоке плода-реципиента**	5 (6,6%)	6 (23%)	15 (71,4%)	<0,0001
NT-proBNP*	5247 (3265-9988)	4518 (2910-6621)	6939 (3992-7050)	0,5574

При изучении двух оперативных методов лечения ФФТС было выявлено, что общая перинатальная заболеваемость, преждевременное излитие околоплодных вод, самопроизвольный выкидыш, а также преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в группах статистически не изменялась. При выполнении ФЛКА по технике Соломон достоверно выше была выживаемость обоих плодов, при неизменной выживаемости одного или обоих плодов. Обращает на себя внимание, что при выполнении техники Соломон не было ни одного случая синдрома анемии-полицитемии и рецидива ФФТС в послеоперационном периоде, что обусловлено «переводом» монохориальной плаценты в дихориальную. Изучение перинатальных исходов у пациенток исследуемых групп не показало статистически значимых различий.

Изучено состояние здоровья 382 новорожденных в группах наблюдения. При анализе масса-ростовых показателей были выявлены статистически значимые различия, которые обусловлены более ранними сроками родоразрешения пациенток из основной группы, а также сочетанием ФФТС с синдромом селективной задержки роста плода. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар была значительно ниже у новорожденных основной группы, что связано с более высокой степенью недоношенности и высокой заболеваемостью (Таблица 3).

Таблица 3 Состояние здоровья новорожденных

Показатель	1 группа N=186	2 группа N=196	p-value
Масса тела при рождении, г*	1651±718,9	2270±494,4	<0,0001
Длина при рождении, см*	40,55±5,520	45,5±3,818	<0,0001
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте**	7 [5-7]	8 [7-8]	<0,0001
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте**	7 [7-8]	8 [8-9]	<0,0001

Здоровые дети наблюдались достоверно чаще в группе сравнения, что обусловлено сроком их родоразрешения. При оценке перинатальных поражений

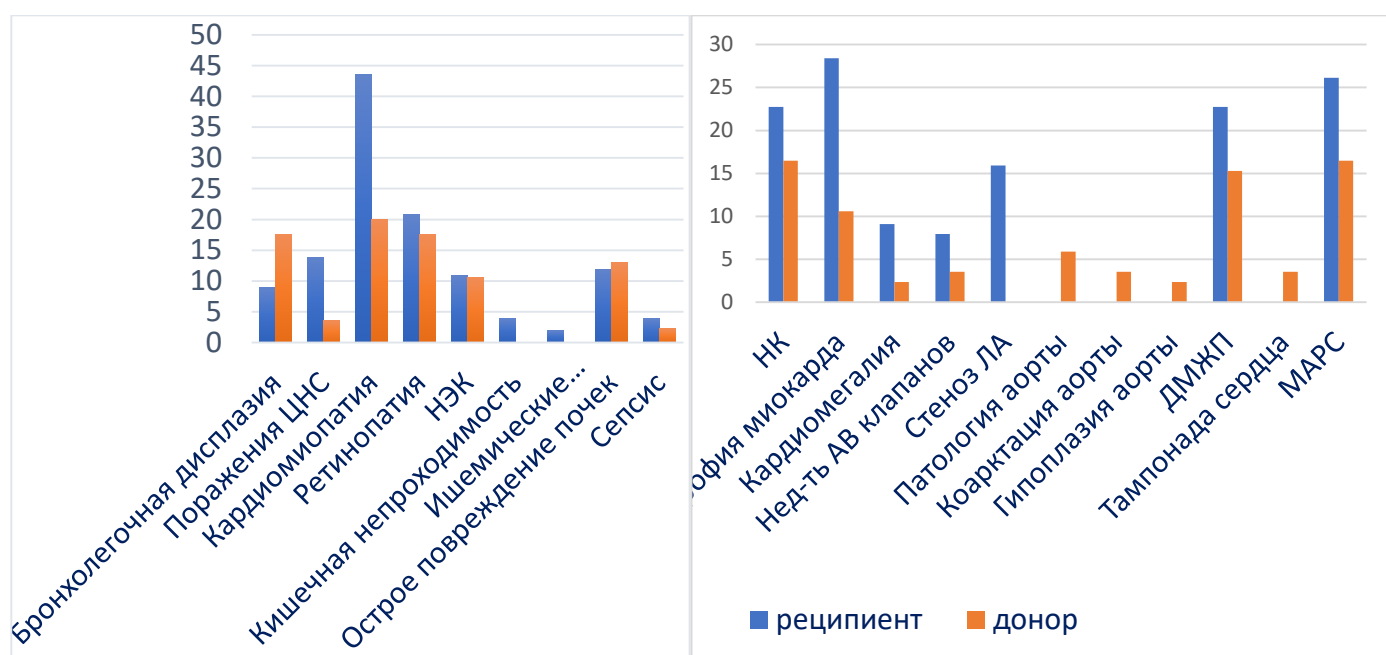
центральной нервной системы (ЦНС) было отмечено внутрижелудочковое кровоизлияние I-II степени во всех группах (в 1 группе – 20,43%, во 2 группе – 10,71%, $p = 0,0105$), а также проявления церебральной ишемии, которая достоверно чаще была диагностирована в основной группе 16,67% и 3,57%, $p < 0,0001$. Такие тяжелые поражения ЦНС как внутрижелудочковое кровоизлияние III-IV степени, перивентрикулярная лейкомаляция наблюдались у новорожденных только основной группы. Среди инфекционных осложнений неонатальный сепсис был диагностирован в основной группе, и его частота составила 3,23%, $p = 0,0128$. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) достоверно чаще развивался в основной группе – 22,58% по сравнению с группой сравнения – 4,08%, $p < 0,0001$. Наиболее часто ДВС-синдром развивался на фоне инфекционного процесса (врожденная пневмония, инфекция мочевыводящих путей, генерализованная инфекция). Синдром угнетения/возбуждения ЦНС диагностированы с одинаковой частотой в обеих группах ($p = 0,0745$, $p = 0,2732$ соответственно). При изучении патологии желудочно-кишечного тракта новорожденных было выявлено, что внутриутробный перитонит и некротизирующий энтероколит достоверно чаще были диагностированы в основной группе. Клинические проявления кишечной непроходимости в группе сравнения не выявлены, а в 1 группе составили 2,15%, что было статистически не значимо, $p = 0,0553$.

Анализ сердечно-сосудистой системы новорожденных показал, что недостаточность кровообращения и дефект межжелудочковой перегородки встречался достоверно чаще в основной группе, $p = 0,0025$ и $p = 0,0098$ соответственно. Гипертрофия миокарда и кардиомегалия была диагностирована только у новорожденных основной группы.

Заболеваемость новорожденных основной группы была изучена в зависимости от их принадлежности во внутриутробном периоде. У новорожденных-реципиентов достоверно чаще наблюдались тяжелые

перинатальные поражения ЦНС, которые включали перивентрикулярную лейкомаляцию и внутрижелудочковые кровоизлияния III-IV степени, а также сердечно-сосудистые осложнения. Достоверных различий в заболеваниях органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы получено не было. Ишемические повреждения конечностей встречались крайне редко и были диагностированы только у реципиентов (Рисунок 3, Рисунок 4).

Рис. 3 Заболеваемость новорожденных при ФФТС Рис.4 Заболеваемость сердечно-сосудистой системы



ВЫВОДЫ

1. Течение монохориальной многоплодной беременности характеризуется высоким риском развития специфических осложнений таких как фето-фетальный трансфузионный синдром, приводящих к высокой перинатальной и ранней неонатальной заболеваемости и смертности. Даже при успешном внутриутробном оперативном лечении ФФТС у новорожденных сохраняется высокий риск развития патологии дыхательной, сердечно-сосудистой систем, тяжелых неврологических нарушений.

2. Фето-фетальный трансфузионный синдром характеризуется формированием кардиомиопатии плода-реципиента. Наиболее значимыми УЗ-

критериями диагностики кардиомиопатии являются кардио-торакальный индекс, гипертрофия миокарда, патологический кровоток в венозном протоке, недостаточность атриовентрикулярных клапанов, пульсация вены пуповины. Патологические показатели данных параметров свидетельствуют о более прогрессивной стадии ФФТС, которые ухудшают перинатальный прогноз.

3. Определение NT-proBNP в околоплодных водах плода-реципиента при проведении фетоскопии имеет чувствительность 70% и специфичность 73,68% в прогнозировании тяжелой кардиомиопатии плода и может быть включен в алгоритм обследования беременных женщин с монохориальным многоплодием, осложнённым ФФТС наряду с комбинированным скринингом I триместра. Проведение метаболомного анализа околоплодных вод способствует прогнозированию течения кардиомиопатии и доклинической детекции развития сердечной патологии новорожденного у пациенток с ФФТС.

4. Кардиомиопатия плода-реципиента является частым осложнением (70%) ФФТС, частота, которой увеличивается по мере прогрессирования заболевания. Проведение оперативного лечения ФФТС способствует устранению гемодинамического дисбаланса и способствует нормализации сердечной функции плодов. Тем не менее, у выживших новорожденных-реципиентов риск стеноза легочной артерии и кардиомиопатии может сохраняться, а у новорожденных-доноров – патологии аорты. В связи с этим все новорожденные, перенесшие ФФТС, нуждаются в экспертном эхокардиографическом обследовании в раннем неонатальном периоде.

5. Расположение плаценты по передней стенке матки сопряжено с высоким риском антенатальной гибели плодов после проведения фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты. Факторами риска антенатальной гибели плода-донора являются дискордантность массы тела плодов менее 25%, патологическое прикрепление пуповины, анемия, нулевой или реверсный кровоток в артерии пуповины плода

донора. Факторами риска антенатальной гибели плода-реципиента являются аномальное прикрепление пуповины, кардиомегалия, патологический кровоток в артерии пуповины и венозном протоке плода.

6. Проведение лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты методом Соломон способствует увеличению выживаемости для обоих плодов, а также снижает риск рецидива ФФТС и развития послеоперационного синдрома анемии-полицитемии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При беременности монохориальной двойней в рамках комбинированного скрининга первого триместра рекомендовано проведение УЗИ экспертного уровня с целью ранней диагностики предикторов специфических осложнений монохориального многоплодия.

2. При диагностике осложнений монохориальной беременности пациенток рекомендовано направлять в акушерские стационары 3 группы, обладающие возможностями и материально-технической базой для выполнения фетоскопических операций. С целью внутриутробной коррекции ФФТС II-IV стадии считать целесообразным выполнение ФЛКА методом Соломон с целью увеличения выживаемости обоих плодов, а также снижения послеоперационных осложнений.

3. При ФФТС рекомендуется проведение экспертного эхокардиографического исследования плодов, а также определение концентрации NT-proBNP и метаболомного профиля амниотической жидкости, полученной во время внутриутробного оперативного лечения.

4. Для расчета индивидуального риска формирования врожденных пороков сердца плода может быть использовано значение NT-proBNP 6855 пг/мл.

4. Рекомендовано выявление групп риска постоперационных осложнений (данные анамнеза, длина шейки матки, показатели эхографии) с

целью своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий до операции и в раннем послеоперационном периоде.

5. Проведение комплексного обследования новорожденных, перенесших ФФТС, является необходимым вне зависимости от срока родоразрешения, антропометрических показателей и оценки новорожденных по шкале Апгар. Рекомендовано проведение детальной оценки функции сердечно-сосудистой и нервной систем.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Костюков К.В., Gladkova 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
2. Костюков К.В., Gladkova К.А., **Сакало В.А.**, Гус А.И., Тетруашвили Н.К. Оперативное лечение фето-фетального синдрома // Материалы XI международного конгресса по репродуктивной медицине, Москва, 2017, С.320-321
3. K.V. Kostyukov, K.A. Gladkova, **V.A. Sakalo**, A.I. Gus, N.K. Tetrushvili, R.G.Shmakov Outcomes of monochorionic twin pregnancies with selective fetal growth restriction according to the umbilical artery Doppler pattern // 16TH World Congress in Fetal Medicine, 2017, Ljubljana, Slovenia
4. K.V. Kostyukov, K.A. Gladkova, **V.A. Sakalo**, O.E. Eremina, A.I. Gus, N.K. Tetrushvili Fetoscopic laser photocoagulation in twin-to-twin transfusion syndrome // Twins, 2017, Madrid, Spain
5. **Сакало В.А.**, Костюков К.В., Gladkova К.А., Eremina О.В., Тетруашвили Н.К., Шмаков Р.Г. Опыт оперативного лечения фето-фетального трансфузионного синдрома // Материалы Международного конгресса «Большие акушерские и неонатальные синдромы – патофизиология и клиническая практика», г. Санкт-Петербург, 2017

6. **Сакало В.А.**, Костюков К.В., Гладкова К.А., Гасанова Р.М., Тетруашвили Н.К., Бокерия Е.Л. Патология сердечно-сосудистой системы плодов при фето-фетальном трансфузионном синдроме // *Детские болезни сердца и сосудов*. 2018; 15 (3) С. 137-144
7. Шнейдерман М.Г., Фатхудинов Т. Х., Тетруашвили Н.К., Костюков К.В., **Сакало В.А.**, Арутюнян И.В., Гладкова К.А., Шмаков Р.Г. Способ герметизации ятрогенных повреждений плодных оболочек при проведении фетальных хирургических вмешательств // *Гинекология*, 2018 (20) С. 84-87
8. К.А. Gladkova, K.V. Kostyukov, **V.A. Sakalo**, N.K. Tetrushvili, A.I. Gus First trimester prediction of twin to twin transfusion syndrome in monochorionic twins // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, March 2019, С. 234
9. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M., Kozlova A.V., Bychenko V.G., **Sakalo V.A.**, Sukhikh G.T. Comparative characteristics of the villi vascularization in monochorionic diamniotic twin pregnancies with selective birth weight discordance // *Virchows Archiv-European Journal of Pathology*, 2019. Т. 475 №S1. С.С.165.
10. К.А. Gladkova, **V.A. Sakalo**, О.Е. Eremina, K.V. Kostyukov, D.M. Belousov, A.I. Gus, N.K. Tetrushvili, R.G. Shmakov Twin anemia polycythemia sequence after fetoscopic laser photocoagulation in twin-to-twin transfusion syndrome: A report of 2 cases // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, March 2019
11. Костюков К.В., **Сакало В.А.**, Гладкова К.А. Прогнозирование специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности в I триместре // *Акушерство и Гинекология* 2019; 12 С. 36-44
12. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M., Kozlova A.V., Bychenko V.G., **Sakalo V.A.**, Sukhikh G.T. Vascular anastomoses in monochorionic twin

placentas: a pathomorphological study using CT// Virchows Archiv-European Journal of Pathology, 2019. Т. 475 №S1. С.С.50.

13. 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. DOI:10.31550/1727-2378-2019-166-11-35-43

14. К.А. Gladkova, **V.A. Sakalo**, , K.V. Kostyukov Fetoscopic laser photocoagulation in twin-to-twin transfusion syndrome: experience from a National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov // Twins, 2019

15. Костюков К.В., **Сакало В.А.**, Гладкова К.А. Прогнозирование специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности в I триместре // Акушерство и Гинекология 2019; 12: С. 36-44

16. L S A Tollenaar, E Lopriore, S Faiola, M. Lanna, J. Stirnemann, Y. Ville, L. Lewi, R. Devlieger, A S. Weingertner, R Favre, S R Hobson, G.Ryan, C. Rodo, S. Arévalo, P. Klaritsch, P. Greimel, K. Hecher, M T de Sousa, A. Khalil, B. Thilaganathan, E P Bergh, R. Papanna, G J. Gardener, A. Carlin, E. Bevilacqua, **V A Sakalo**, K V Kostyukov, M. O. Bahtiyar, A. Wilpers, M.D. Kilby, E. Tiblad, D. Oepkes, J M Middeldorp, M C Haak, F. J. C M Klumper, J Akkermans, F Slaghekke. Post-Laser Twin Anemia Polycythemia Sequence: Diagnosis, Management, and Outcome in an International Cohort of 164 Cases // Journal of clinical medicine 2020 Jun 5;9(6):E1759

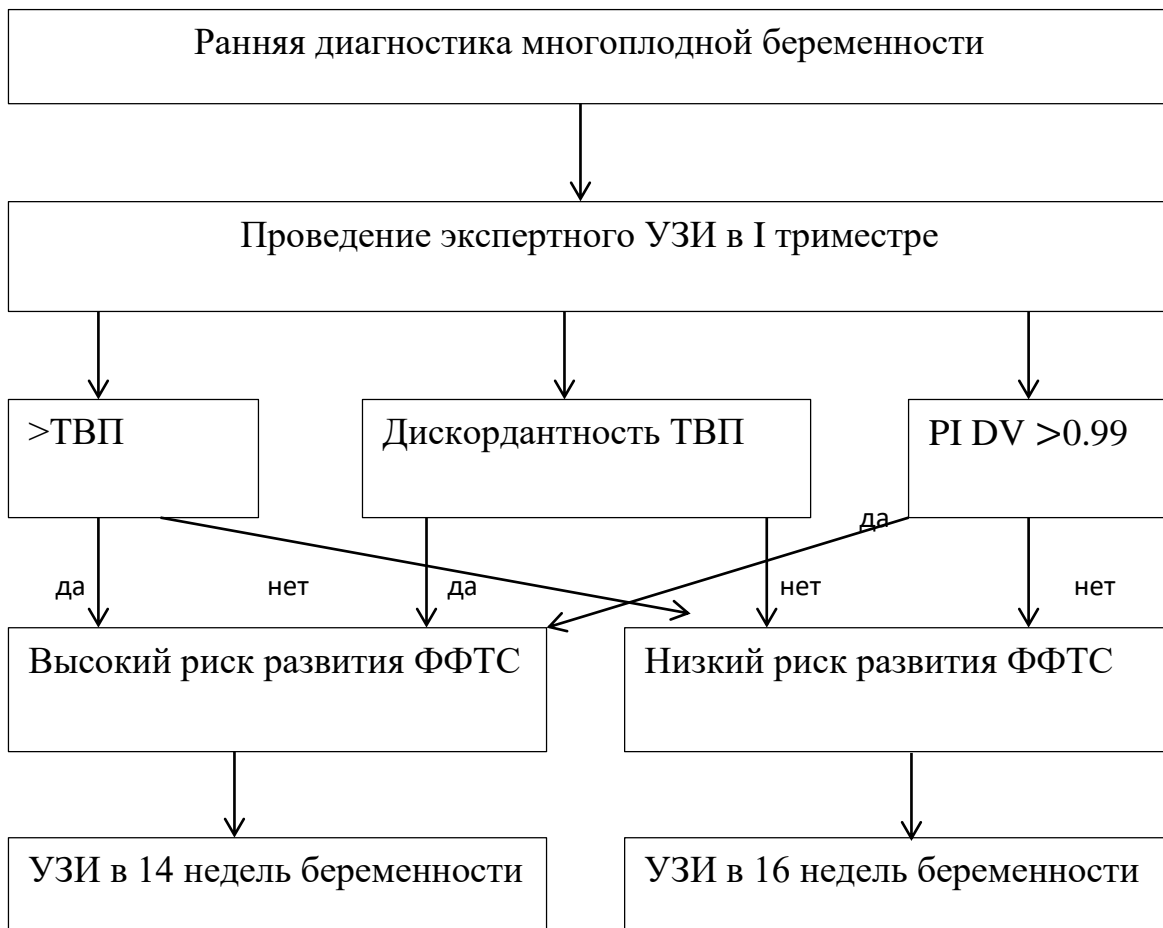
17. **В.А. Сакало**, К.В. Костюков, К.А. Гладкова, Р.М. Гасанова, Т.Ю. Иванец, И.А. Ведихина Диагностическая значимость NT-proBNP и эхокардиографии плодов при фето-фетальном трансфузионном синдроме // Бюллетень НЦССХ им.А.Н. Бакулева РАМН. 2020; 21 (3) С. 240-246.

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

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

Приложение

Алгоритм ведения пациенток высоко риска развития ФФТС



**Алгоритм обследования и лечения пациенток с ФФТС, перенесших
внутриутробное оперативное лечение**

