

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ
И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

На правах рукописи

**САКАЛО
Виктория Анатольевна**

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

14.01.01- акушерство и гинекология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Гладкова К.А.**

Москва 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Особенности монохориальной плаценты.....	16
1.2. Скрининг первого триместра беременности.....	17
1.3. Патогенез сердечно-сосудистых осложнений при ФФТС	18
1.4. Метаболомный анализ в изучении ФФТС	25
1.5. Тактика лечения ФФТС	28
1.6. Неонатальные исходы при ФФТС	31
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Материалы исследования	35
2.2. Методы исследования	37
2.2.1. Общеклинические методы исследования	38
2.2.2. Методы инструментальной визуализации.....	39
2.2.2.1. Проведение скрининга первого триместра.....	39
2.2.2.2. Ультразвуковая диагностика ФФТС	42
2.2.2.3 Эхокардиография плодов	44
2.2.3. Специальные методы исследования.....	48
2.2.5 Статистические методы	51
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
3.1. Клиническая характеристика пациенток с монохориальным многоплодием.....	53
3.1.1. Клинико-anamnestическая характеристика.....	53
3.1.2. Течение беременности обследованных женщин	59
3.1.3 Клиническая характеристика новорожденных	97

3.2. Скрининг 1-го триместра.....	65
3.3 Эхокардиография плодов при ФФТС	70
3.4. Диагностическая значимость определения NT-proBNP в околоплодных водах	72
3.5 Оценка предоперационных изменений в качестве прогноза антенатальной гибели плода после проведения оперативного внутриутробного лечения.....	75
3.5 Сравнительная оценка эффективности хирургических методов лечения ФФТС.....	79
3.6. Роль метаболомного исследования околоплодных вод в дифференциальной диагностике кардиомиопатии плода при ФФТС	82
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	106
Выводы	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

ВВЕДЕНИЕ

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 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 [1]. Неравномерное распределение кровотока, со сбросом крови от одного плода к другому по несбалансированным анастомозам плаценты, является причиной развития данного синдрома [2].

Диагностика ФФТС проводится при выполнении ультразвукового исследования на основании определения многоводия одного плода (максимальный вертикальный карман (МВК) околоплодных вод одного плода более 8см) и маловодия другого (МВК менее 2см). Средний срок беременности на момент диагностики данного синдрома обычно составляет 20 недель. Для своевременного выявления ФФТС беременным с монохориальным многоплодием в настоящее время рекомендовано проводить эхографическое исследование один раз в две недели, начиная с 16 недель беременности. Однако регулярное динамическое наблюдение проводится не всегда и сохраняется вероятность запоздалой диагностики. При этом перинатальные исходы тесно коррелируют с своевременным распознаванием ФФТС и выбранной тактикой ведения. В терапии данного осложнения

монохориального многоплодия важно не упустить оптимальные сроки для проведения внутриутробного оперативного лечения - фетоскопической лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты. В связи с чем крайне актуальным является своевременная диагностика и выявление предикторов развития данного осложнения.

При анализе данных научных исследований было выявлено, что в качестве маркеров развития специфических осложнений монохориального многоплодия могут быть использованы такие эхографические параметры первого триместра как толщина воротникового пространства (ТВП) [3], копчико-теменной размер (КТР) плодов [4], характер кровотока в венозном протоке [5]. При ФФТС развивается гемодинамический дисбаланс, который при проведении скрининга I триместра может проявляться увеличением ТВП одного плода более 95 перцентиля и/или его дискордантностью между близнецами более 0,6 мм, а также изменением кровотока в венозном протоке у одного из плодов [6]. Несмотря на то, что увеличение ТВП одного из плодов, разница в ТВП и КТР 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, но такой скрининг до сих пор связан со значительными ложноположительными и ложноотрицательными результатами, так как частота обнаружения составляет всего 52% [7]. Также в качестве предикторов ФФТС предлагались другие эхографические маркеры, такие как дискордантность по количеству амниотической жидкости [8], обнаружение артериоартериальных анастомозов [9], складка межплодовой перегородки [10] и изменение уровня циркулирующей материнской м-РНК [11]. Однако их прогностическая значимость не была доказана.

Перинатальные исходы непосредственно зависят от своевременной диагностики и выбранной тактики ведения. При отсутствии лечения риск

перинатальных потерь возрастает до 70-90% [12]. Предложено несколько методов лечения в зависимости от степени тяжести ФФТС: септостомия, серийная амниоредукция, фетоскопическая селективная лазерная фотокоагуляция сосудистых анастомозов плаценты [13–16]. Согласно общепризнанному мнению, наиболее патогенетически обоснованным методом лечения является лазерная фотокоагуляция сосудистых анастомозов плаценты [17,18]. Даже при видимом «успешном» антенатальном лечении отмечается развитие неврологических синдромов у 10% рожденных детей, сердечно-сосудистые осложнения встречаются в 12 раз чаще в сравнении с общей популяцией [19]. Дети, перенесшие во внутриутробном периоде ФФТС достоверно чаще были недоношенными, поступали в неонатальные отделения интенсивной терапии, требовали проведения реанимационных мероприятий, кардиотонической поддержки. В этой связи, антенатальная оценка состояния плодов является актуальной задачей.

Существуют исследования, свидетельствующие о прогностической значимости эхокардиографии плодов и антенатальной оценке функции миокарда плодов [19]. 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 [20]. Патогенетическим обоснованием данного состояния является повышенная преднагрузка сердца увеличенным объемом циркулирующей крови со значительно более высоким сердечным выбросом, измеряемым объемным потоком в вене пуповины [21]. Возникающая гиперволемиа приводит к высвобождению натрийуретических пептидов, предсердного натрийуретического белка, стимулирующего растяжение миокарда.

Существующая классификация ФФТС, разработанная Quintero R. (1999г) [22], не отражает истинного состояния плодов за счет отсутствия в критериях состояния плода оценки функции сердца.

В последнее время значительно возрос интерес исследователей к изучению молекулярных основ патогенеза ФФТС. Проведение протеомно-метаболического анализа стало доступно 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 для прогнозирования исходов внутриутробного оперативного лечения, а также неонатальной заболеваемости.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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, характерных для плода-реципиента, 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 женщин с выраженной кардиомиопатией плодов по данным эхокардиографии и молекулярных методов обследования для тщательного обследования.

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.

Методология и методы исследования

Работа выполнялась на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – профессор, академик РАН Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в 1-ом отделении акушерском

патологии беременности (заведующий – кандидат мед. наук, Гладкова К.А.) и 2-ом отделении акушерском патологии беременности (заведующий – доктор мед. наук, Тетрашвили Н.К.). Ультразвуковое исследование всех беременных выполнялось в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики (заведующий – доктор мед. наук Гус А.И.). Специальные методы исследования: определение концентрации органических кислот в околоплодных водах осуществлялись с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) в отделе системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий - кан. физ.-мат. наук В.Е. Франкевич); определение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в околоплодных водах иммунохемилюминесцентным методом в клинико-диагностической лаборатории (заведующий – доктор мед. наук Иванец Т.Ю.).

В исследование были включены 260 пациенток с монохориальной многоплодной беременностью, обратившиеся в ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Было получено разрешение локального этического комитета НМИЦ АГП на проведение данного исследования.

В работе использованы следующие методы обследования: клинические (подробный сбор анамнеза, общий и акушерско-гинекологический осмотр), клинико-лабораторные (определение группы крови и резус фактора, анализ крови на антитела к сифилису, ВИЧ, гепатиту В и С, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением АЛТ, АСТ, ЛДГ, СРБ, гемостазиограмма, общий анализ мочи, мазок на флору из влагалища, бактериологическое исследование посева из заднего свода влагалища), инструментальные (ультразвуковое исследование, УЗ-доплерометрия,

эхокардиография). Специальные методы включали метаболомный анализ и определение концентрации NT-proBNP в околоплодных водах плодов.

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 послеоперационную 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-гидроксипутират, 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. 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 работы

Основные результаты данной диссертационной работы представлены на XI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2017), 16TH World Congress in Fetal Medicine, (Ljubljana, Slovenia, 2017), Международном конгрессе «Большие акушерские и неонатальные синдромы – патофизиология и клиническая практика», (г. Санкт-Петербург, 2017г.), XI Региональном Научно-Образовательном Форуме и Пленуме Правления Российского Общества Акушеров-Гинекологов «Мать и Дитя» (Ярославль, 2018г.), XII Региональном Научно-Образовательном Форуме и Пленуме Правления Российского Общества Акушеров-Гинекологов «Мать и Дитя» (Сочи, 2019г.), Всероссийском научно-образовательный форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2020).

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

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику акушерских отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава

России, а также 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

Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 29 рисунками. Список литературы включает 125 источников, из них 4 работы отечественных и 121 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В современном акушерстве отмечается тенденция к увеличению частоты наступления многоплодной беременности. Это обусловлено внедрением в клиническую практику программ вспомогательных репродуктивных технологий, социально-демографическими изменениями, поздним репродуктивным возрастом пациенток.

Многоплодная беременность ассоциирована с высоким риском акушерских осложнений: ранние репродуктивные потери, преждевременные роды, задержка роста плодов, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, осложнения родов и послеродового периода [23–29]. Наиболее неблагоприятной в плане перинатальных и акушерских осложнений является монохориальная многоплодная беременность.

Монозиготная многоплодная беременность является результатом оплодотворения одной яйцеклетки и её последующего деления. Монозиготные близнецы, как правило, генетически идентичны, одного пола и часто похожи фенотипически; аномалии развития у них встречаются в 2 раза чаще, чем у дизиготных двоен.

В последние десятилетия частота многоплодия значительно увеличилась и варьируется от 3,5 до 5 случаев на 1000 родов [30].

Течение монохориальной многоплодной беременности в 30-40% случаев может сопровождаться развитием специфических осложнений, которые встречаются только при данном типе плацентации. К ним относят селективную задержку роста одного плода из двойни (15%-20%), фето-фетальный трансфузионный синдром (10-15%), синдром анемии-полицитемии (4%), синдром обратной артериальной перфузии (1%) [31–33].

Фето-фетальный трансфузионный синдром является одним из наиболее опасных осложнений монохориального многоплодия, частота которого составляет 2-3 случая на 10000 беременностей. При отсутствии лечения риск перинатальных потерь возрастает до 70-90% [34,35].

1.1. Особенности монохориальной плаценты

В настоящее время патогенез ФФТС до конца не изучен. При анализе данных литературы выявлен значительный прогресс в понимании истинных причин данного осложнения монохориального многоплодия. Уникальное строение сосудов монохориальной плаценты всегда являлось ключевым звеном в развитии ФФТС [1,36,37]. Считается, что неравномерное распределение кровотока, со сбросом крови от одного плода к другому по несбалансированным анастомозам плаценты, является причиной развития данного синдрома [36].

На поверхности плаценты можно визуализировать три типа анастомозов: артерио-артериальные (АА), вено-венозные (ВВ), артерио-венозные (АВ). АА и ВВ анастомозы являются поверхностными и допускают двунаправленный ток крови. АВ – глубокие анастомозы, питающие котиледон плаценты. В данный участок плаценты кровь поступает из артерии одного плода, а дренируется веной второго близнеца.

Анастомозы АА и АВ обнаруживаются в большинстве плацент при монохориальной плацентации, ВВ соединения присутствуют менее чем в 25% случаев [1,38]. В настоящее время существует гипотеза о том, что сосудистые анастомозы плаценты возникают в эмбриональный период развития, на стадии слияния эмбриональных и внеэмбриональных структур, но по мере роста плаценты происходит их спонтанный регресс. Таким образом, в одном случае беременность монохориальной двойней протекает без специфических осложнений, а в другом – при сбросе крови от одного плода другому – развивается ФФТС. Первоначальные данные, полученные при исследовании монохориальной плаценты *ex vivo* показали, что при ФФТС визуализируются более глубокие анастомозы в сравнении с неосложненным течением монохориальной двойни [39,40].

В одном из крупнейших исследований по изучению ангиоархитектоники монохориальной плаценты было продемонстрировано, что в большинстве

случаев (96%) возможна визуализация сосудистых анастомозов различного типа и диаметра [37,41]. Наибольшее значение в развитии ФФТС имело наличие АВ анастомозов. При нормально протекающей беременности наиболее часто выявлялись АА соединения. В данном исследовании было показано, что тип и диаметр анастомозов напрямую коррелируют с исходом многоплодной беременности. Считается, что поверхностные АА и ВВ соединения компенсируют глубокие АВ. При исследовании большинства плацент (70%) было выявлено, что АВ анастомозы компенсируются АА. При отсутствии АА и наличии хотя бы одного АВ ФФТС возникал в 78% случаев [1].

1.2. Скрининг первого триместра беременности

Многоплодная беременность сопровождается высоким риском развития хромосомной патологии одного или обоих плодов по сравнению с одноплодной. При монохориальной плацентации этот риск выше, чем при дихориальной [42,43]. Также монохориальное многоплодие сопровождается высоким риском развития специфических осложнений, характерных только при данном типе плацентации. При прогнозировании осложнений еще на ранних сроках беременности возможно более эффективное ведение женщин из группы риска.

По данным ряда исследований, для выявления ранних признаков ФФТС могут быть использованы такие эхографические параметры первого триместра как толщина воротникового пространства (ТВП) [3,44], копчико-теменной размер (КТР) плодов [4], характер кровотока в венозном протоке [45]. 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 [6]. Дискордантность КТР и окружности живота (ОЖ) плодов может являться ранним признаком синдрома

селективной задержки роста плода (ССЗРП) [46,47]. Несмотря на то, что увеличение ТВП одного из плодов, разница в ТВП и КТР 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% [6,7]. Также в качестве предикторов ФФТС предлагались и другие эхографические маркеры, такие как дискордантность по количеству амниотической жидкости [8], обнаружение артерио-артериальных анастомозов [9], складка межплодовой перегородки [48] и изменение уровня циркулирующей материнской м-РНК [49]. Однако их прогностическая значимость не была доказана. Таким образом, в настоящее время остаётся актуальным поиск ранних диагностических предикторов осложнений монохориальной беременности. Формирование групп риска позволит своевременно проводить диагностику и лечение осложнений.

1.3. Патогенез сердечно-сосудистых осложнений при ФФТС

При ФФТС наиболее часто наблюдаются патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы плодов [50,51].

В последнее десятилетие была выявлена роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в регуляции внутриутробного кровообращения плодов при монохориальном многоплодии. Как описано выше, при ФФТС близнецы имеют общую плаценту с сетью сосудистых анастомозов, посредством которых происходит сброс крови от одного плода к другому. Увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) приводит к избыточной преднагрузке, которая способствует повышенной секреции

натрийуретических пептидов, таких как предсердный натрийуретический пептид (ANP), натрийуретический пептид В-типа (BNP), эндотелин-1 [52,53]. Эти пептиды, секретируемые кардиомиоцитами плода-реципиента, увеличивают скорость клубочковой фильтрации и снижают реабсорбцию в почечных канальцах, что ведет к развитию полиурии плода-реципиента и полигидрамниона. С другой стороны, с целью компенсации гиповолемии у плода-донора повышается уровень эндотелина II и натрийуретического пептида, которые активизируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) [54]. 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. Уменьшение ОЦК плода-донора ухудшает почечный кровоток, снижает скорость клубочковой фильтрации и способствует формированию олигоурии и олиго/ангидрамниона. При ФФТС происходит сброс всех гормонов РААС через несбалансированные анастомозы плаценты от плода-донора плоду-реципиенту. У плода-реципиента, с повышенным ОЦК, запускается «парадоксальная активация РААС». Таким образом, его сердце помимо избыточной преднагрузки испытывает усиленную постнагрузку, которая формируется в результате системной вазоконстрикции. 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. С прогрессированием кардиомиопатии развивается сердечная недостаточность, которая является основной причиной гибели плода-реципиента [51,55].

Одним из перспективных направлений диагностики сердечной недостаточности плода является определение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в околоплодных водах.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) или его предшественник, NT-proBNP, являющийся более стабильным и надежным показателем, чем сам BNP [56], является удобным и объективным диагностическим маркером сердечной недостаточности, кардиомиопатии новорожденных, а также взрослых и детей [55]. NT-proBNP продуцируется кардиомиоцитами плода и не отражает трансплацентарный обмен материнского и плодового NT-proBNP [55]. Известно, что высокий уровень BNP в пуповинной крови и амниотической жидкости является предиктором сердечной дисфункции плода при одноплодной беременности.

В большинстве ранее опубликованных исследованиях была продемонстрирована корреляция уровня NT-proBNP в околоплодных водах близнецов с ФФТС и нагрузкой на сердце плода [56–59]

Так как ФФТС развивается вследствие совокупности нескольких факторов, течение данного синдрома может иметь неоднозначную клиническую картину, которая не будет вписываться в классификацию, предложенную R. Quintero [22] (Таблица 1).

Таблица 1

Классификация ФФТС R. Quintero

Стадия	Поли/ Олигогидрамнион	Отсутствие визуализации мочевого пузыря плода- донора	Нарушение гемодинамики плода/плодов	Водянка плода	Гибель одного/ обоих плодов
1	+	-	-	-	-
2	+	+	-	-	-
3	+	+	+	-	-
4	+	+	+	+	-

5	+	+	+	+	+
---	---	---	---	---	---

Классификация Quintero удобна в использовании при определении показаний для проведения внутриутробного оперативного лечения, а также при оценке эффективности проведенной операции. Недостаток классификации Quintero заключается в том, что она не отражает патологические изменения сердечно-сосудистой системы плодов. IV стадия, характеризующаяся водянкой плода-реципиента, является терминальной стадией сердечной недостаточности, при этом прогрессирование кардиомиопатии возможно, начиная с I стадии [50,60,61].

При I стадии ФФТС до 55% плодов уже имеют какую-либо степень дисфункции миокарда, что демонстрирует увеличенный показатель производительности миокарда, также известный как индекс Тэя. Проведение динамического эхокардиографического обследования плодов в данной группе позволяет дифференцировать пациенток, у которых ФФТС не прогрессирует, что позволяет избежать ненужного в данном случае оперативного лечения. Было доказано, что частота кардиомиопатии плода-реципиента при ФФТС I стадии по классификации Quintero составляет до 65% [61,62].

При ФФТС в 70% случаев возникает нарушение функции сердечно-сосудистой системы плода-реципиента по данным эхокардиографии [19,51]. Помимо функциональных изменений нередко формируются структурные аномалии сердец у плодов. У плода-реципиента наиболее часто наблюдается патология правых отделов сердца и легочной артерии, у плода-донора высокий риск развития коарктации аорты [52,63,64].

Наибольшее внимание исследователей при оценке венозной гемодинамики плода привлекает изучение кровотока в венозном протоке [5,65,66]. При нормально развивающейся беременности на протяжении всех фаз сердечного цикла плода кровотоков в венозном протоке остается

однонаправленным, 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 визуализируется аномальный кровоток в венозном протоке – нулевые и реверсные значения кровотока в фазу сокращения предсердий. Описанные изменения могут наблюдаться уже при I стадии ФФТС [52].

Как правило, диастолическая дисфункция предшествует систолической, при этом правый желудочек вовлекается в патологический процесс раньше левого. При исследовании атриовентрикулярных клапанов в норме регистрируются однотипные двухфазные кривые. 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. Изменения Е/А соотношения отражают нарушения диастолической функции желудочков [65,67].

Индекс Тэя (показатель производительности миокарда), является единицей измерения глобальной систолической и диастолической функции миокарда. Индекс Тэя увеличивается при развитии кардиомиопатии плода. Для того чтобы измерить индекс Тэя, необходимо получить такое сечение сердца, при котором возможна визуализация левого желудочка, митрального клапана и выводного тракта левого желудочка (аорта). Индекс Тэя рассчитывается как сумма времен изоволюмического сокращения и изоволюмического расслабления, деленная на время выброса желудочка [61].

Эти изменения характеризуют кардиоваскулярный профиль [45,61,68] и позволяют провести количественную оценку вовлечения сердца плода в патологический процесс (табл. 2).

**Патологические изменения сердечно-сосудистой системы плодов при
ФФТС**

Признак	Эхографические параметры
Плод-реципиент	
кардиомегалия	<ul style="list-style-type: none"> • умеренная (КТИ* > 1/3, но < 50%) • выраженная (КТИ ≥ 50%)
гипертрофия желудочков	<ul style="list-style-type: none"> • размеры стенки желудочка превышают два стандартных отклонения • гипертрофия правого желудочка, затем левого • одновременная гипертрофия обоих желудочков
дисфункция атриовентрикулярных клапанов	<ul style="list-style-type: none"> • однофазный спектр кровотока на АВ-клапанах • умеренная - ширина регургитационного потока ≤ 25% площади предсердия • выраженная - ширина потока > 25%
систолическая дисфункция	<ul style="list-style-type: none"> • умеренная - фракция выброса 20-30% • выраженная - фракция выброса ≤ 20%, индекс Тея более 95 перцентиля

нарушение кровотока в венозном протоке и вене пуповины	<ul style="list-style-type: none"> • повышение ПИ более 95-процентиля • нулевой или реверсный кровоток в венозном протоке • пульсирующий спектр кровотока в вене пуповины
выносящий тракт правого желудочка	<ul style="list-style-type: none"> • умеренная гипоплазия легочной артерии (равна аорте) • выраженная гипоплазия ЛА (меньше аорты) • стеноз ЛА
сердечная недостаточность	<ul style="list-style-type: none"> • асцит, гидроперикард, гидроторакс • генерализованный отек
Плод-донор	
нарушение кровотока в артерии пуповины	<ul style="list-style-type: none"> • повышение ПИ более 95-процентиля • нулевой или реверсный кровоток

*КТИ – кардио-торакальный индекс

Существует несколько методик, с помощью которых возможна комплексная оценка гемодинамических изменений плодов. Так, шкала, предложенная Rychik J. с соавт. 2007г. [69] из детского госпиталя Филадельфии, фокусируется на оценке сократительной функции миокарда, клапанного аппарата сердца, венозного кровотока. Данная шкала позволяет достоверно диагностировать кардиомиопатию, но требует высокого уровня подготовки специалиста, проводящего исследование, а также занимает большое количество времени.

Шкала госпиталя Цинциннати, предложенная Nablí с соавт. [60,70], основана на оценке недостаточности атриовентрикулярных клапанов, толщины миокарда, функции желудочков и индекса производительности миокарда.

Согласно Stinemann и соавт. [71,72], наиболее чувствительным маркером нарушения функции сердечно-сосудистой системы плода является индекс производительности миокарда. Эхографическая оценка сердечно-сосудистой системы плода, при осложнениях монохориальной беременности, включает параметры, отражающие изменения внешнего вида сердца, состояние клапанного аппарата, сократительной функции миокарда.

Таким образом, для обеспечения благоприятного исхода беременности крайне важны своевременная диагностика ФФТС, эхографическая оценка сердечно-сосудистой системы плодов и выбор правильной тактики ведения. Пациентка должна быть информирована о возможных рисках и осложнениях. Регулярное ультразвуковое исследование с оценкой максимальных вертикальных карманов (МВК) должно проводиться 1 раз в 2 недели, начиная с 16-й недели беременности, необходима эхокардиография плодов, оценка кровотоков в артериях пуповины, средней мозговой артерии, венозном протоке плодов [73,74].

1.4. Метаболомный анализ в изучении ФФТС

ФФТС – тяжелое осложнение монохориального многоплодия, которое является результатом комплексного воздействия генетических, физиологических и плацентарных факторов. Поэтому для изучения данной патологии необходим междисциплинарный подход. В последнее время в научном мире активно развивается применение постгеномных технологий, составляющих основу персонализированной медицины. К ним относятся: геномика (анализ генома человека), транскриптомика (анализ транскриптов с генов путем анализа всех матричных РНК), протеомика (анализ белкового

состава определенной биологической среды, а также структурно-функциональных свойств белковых молекул) и метаболомика (анализ конечных и промежуточных продуктов обмена веществ в клетке - метаболитов). Анализ этих комплексных данных позволяет более точно изучать и понимать патогенез заболевания.

Ключевое отличие метаболомики заключается в том, что выявляется конечный продукт обмена веществ. Таким образом, можно утверждать об участии данного метаболома в изучаемом процессе. Методы постгеномных технологий делают возможным одновременный анализ тысяч различных органических веществ, которые способствуют более глобальной и объективной оценке потенциальных диагностических и прогностических молекул, сопровождающих клиническую картину заболевания или предшествующих ей. В настоящее время метаболомный анализ активно используется в изучении таких осложнений беременности, как задержка роста плода [75–78], преэклампсия [77,79,80], гестационный сахарный диабет [81,82]. Важно добавить, что несколькими учеными были выявлены функциональные и метаболические изменения, ассоциированные с сердечной недостаточностью у взрослых небеременных людей [83]. Таким образом, ряд исследователей предложили изучать эти же маркеры у плодов-реципиентов при ФФТС, которые испытывают повышенную нагрузку на сердце внутриутробно.

Современные молекулярные методы исследования способствуют поиску ранних маркеров различных патологических состояний при монохориальном многоплодии. При ФФТС наиболее перспективной биологической средой для изучения являются околоплодные воды, которые представляют смесь продуктов жизнедеятельности плода и плацентарных факторов. Для их получения не требуется дополнительных вмешательств, поскольку амниоредукция является заключительным этапом при проведении лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты. Особый интерес

представляет изучение плазмы крови плода, но выполнение диагностического кордоцентеза нецелесообразно в связи с высоким риском осложнений.

В данный момент существует небольшое количество исследований, направленных на изучение метаболических изменений при монохориальной многоплодной беременности, осложненной ФФТС [21,84]. Некоторыми исследователями в качестве предикторов перинатального исхода проведен анализ изменений ангиогенных факторов роста [85,86] и уровня цитокинов [87] в околоплодных водах плодов и плазме крови матери.

Еще одна работа была посвящена изучению метаболомного профиля околоплодных вод, полученных из амниотической полости плода-реципиента при монохориальной двойне, осложненной ФФТС. Авторами было показано повышение около 200 метаболитов у плодов-реципиентов с проявлениями сердечной недостаточности до и после проведения фетоскопической лазерной коагуляции. 11 веществ показали наиболее сильную корреляцию с предоперационными показателями эхокардиографии. Наиболее значимыми среди этих метаболитов были углеводы и жирные кислоты [88], способствующие энергетическому обмену веществ плода и плаценты.

Принимая во внимание сложный патогенетический каскад ФФТС, неэффективные попытки поиска маркеров сердечной недостаточности плода и предикторов неблагоприятного исхода внутриутробного оперативного лечения, требуются дальнейшие исследования в этом направлении с применением новых методов исследования. Протеомика и метаболомика определяет множество маркеров, которые тщательно были проанализированы в отношении других осложнений беременности. Изучение метаболомного профиля околоплодных вод плода-реципиента с кардиомиопатией может стать отправной точкой для подбора фармакологической терапии данного осложнения с последующим снижением уровня неонатальной заболеваемости [89].

1.5. Тактика лечения ФФТС

Перинатальные исходы непосредственно зависят от своевременной диагностики и выбранной тактики ведения беременности. При отсутствии лечения риск перинатальных потерь возрастает до 70-90%. Предложено несколько методов лечения в зависимости от степени тяжести ФФТС: септостомия, серийная амниоредукция, фетоскопическая селективная лазерная фотокоагуляция сосудистых анастомозов плаценты, селективный фетоцид одного из плодов.

Выжидательная тактика ведения: естественное течение ФФТС приводит к высокой перинатальной смертности, а также к тяжелой заболеваемости новорожденных. Классификация, предложенная R. Quintero, дает возможность прогнозировать течение ФФТС. При отсутствии лечения I стадии по данным литературы общая выживаемость плодов составляет 86%, прогрессирование происходит только в 30% случаях [68], спонтанная антенатальная гибель одного или обоих плодов встречается в 5% [90,91]. Несмотря на то, что рандомизированных исследований лечения II-IV стадии ФФТС нет, имеющиеся данные демонстрируют, что естественное течение беременности у данной группы женщин ассоциируется с перинатальной смертностью 70-100% [92].

Септостомия – процедура, позволяющая сбалансировать количество околоплодных вод между близнецами. Впервые она была описана как ятрогенное повреждение межплодовой оболочки при проведении амниоредукции [93]. После этого было проведено несколько исследований, которые сравнили амниоредукцию и септостомию и показали, что существенной разницы в перинатальной выживаемости нет [94]. Однако, септостомия связана с высоким риском антенатальной гибели плодов из-за формирования моноамниотической двойни. В настоящее время данный метод лечения не используется.

Амниоредукция является паллиативным методом лечения ФФТС, которая заключается в уменьшении многоводия плода-реципиента. Это способствует снижению риска преждевременных родов и, возможно, улучшению перфузии плаценты. Обычно амниоредукция применяется при I стадии ФФТС, при поздней, после 26 недель, диагностике синдрома, а также при рецидиве, вследствие неполной коагуляции анастомозов, и отсутствии технической возможности выполнить повторную лазерную коагуляцию.

Селективный фетоцид плода выполняют при наличии аномалий развития одного из плодов, сочетания ФФТС с селективной задержкой роста одного из плодов (при дискордантности более 40%) и при IV стадии ФФТС, в случае отсутствия технической возможности выполнения лазерной коагуляции анастомозов.

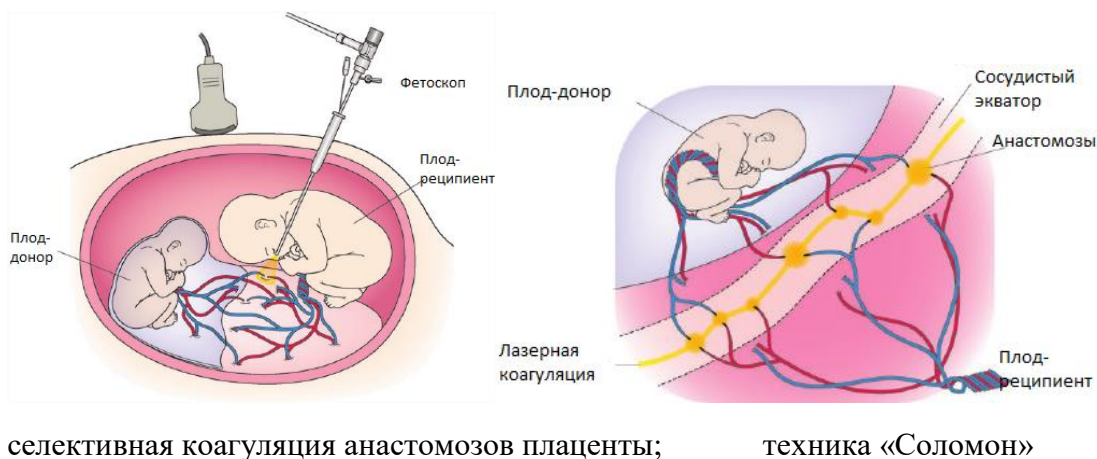
Фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов (ФЛКА) плаценты, согласно общепризнанному мнению, является наиболее патогенетически обоснованным методом лечения, так как способствует разделению систем кровообращения близнецов, тем самым превращая монохориальную двойню в “дихориальную” [95]. С развитием эндоскопических технологий было предложено несколько вариантов выполнения данной операции. В 1995 году Ville с соавт. предложили метод неселективной коагуляции всех сосудистых анастомозов плаценты. По данным мета-анализа было выявлено, что выживаемость плодов при выполнении данной операции сопоставима с выживаемостью после проведения амниоредукции [96]. Предполагалось, что плацентарный раздел не представляет собой сосудистый экватор между двумя фето-плацентарными кровотоками. Таким образом, коагулируются неанастомозирующие сосуды и нарушается перфузия в котиледоне плаценты. Это побудило R. Quintero разработать альтернативный метод, позволяющий идентифицировать патологические соединения между плодами – «селективная лазерная коагуляция» (СЛК). Дальнейшие исследования показали, что с применением

данной технологии перинатальная выживаемость увеличивается до 68%. Далее R. Quintero предложил модификацию данной методики, которая заключалась в визуализации всех анастомозов плаценты и последующей коагуляции сначала артериовенозных, веновенозных, а затем артериоартериальных соединений. Это привело к улучшению перинатальной заболеваемости до 73,7%.

В 2014 году группой авторов была предложена коагуляция микроциркуляторного русла плаценты между удаленными участками коагуляции после проведенной СЛК [97,98]. Таким образом, данная «техника Соломона» создает отчетливое разделение двух сосудистых территорий на поверхности плаценты. Было показано, что общая выживаемость новорожденных составила 86,5%. Так же при выполнении данной методики снижается риск рецидива ФФТС и развития синдрома анемии-полицитемии за счет коагуляции мелких анастомозов [14].

Рисунок 1

Методы оперативного лечения ФФТС



В настоящее время ФЛКА является методом выбора для лечения ФФТС II-IV стадии Quintero до 26-й недели беременности. Но даже при видимом «успешном» антенатальном лечении отмечается развитие неврологических синдромов у 10% рожденных детей, различных сердечно-сосудистых осложнений у 50% близнецов. В этой связи детальная антенатальная оценка

состояния плодов и новорожденных после проведения лечения является актуальной задачей [18].

1.6. Неонатальные исходы при ФФТС

Заболеваемость новорождённых, перенесших внутриутробно ФФТС, остается крайне высока. На перинатальные исходы непосредственно влияет выбранная тактика оперативного лечения. Было выявлено, что при проведении амниоредукции заболеваемость новорожденных гораздо выше, чем при лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты. При выполнении серийной амниоредукции в 65% случаев встречалась неврологическая патология у новорожденных, из них до 26% - тяжелые неврологические расстройства [99]. При выполнении ФЛКА новорожденные без патологии нервной системы встречались в 78-88% случаев, тяжелое поражение ЦНС выявлено у 4,4-18% детей. [100].

В антенатальном периоде поражения ЦНС диагностируются с помощью ультразвукового исследования. Наиболее часто диагностируются: перивентрикулярная лейкомаляция, кисты белого вещества головного мозга, атрофия коры головного мозга, а также внутрижелудочковые кровоизлияния. В детском возрасте развивается церебральный детский паралич, умственная отсталость, нейросенсорная тугоухость [12].

Некоторыми исследователями выдвинуто предположение, что возникающие в результате ФФТС, поражения нервной системы плодов, обусловлены гемодинамическим дисбалансом [101].

Недостаточная перфузия головного мозга приводит к его ишемическо-гипоксическому поражению. Факторами риска развития нарушений нервной системы являются преждевременные роды и селективная задержка роста одного из плодов. Многочисленные исследования показали, что неврологическая заболеваемость плода-донора и плода-реципиента не отличалась друг от друга. Единственным значимым фактором является

гестационный возраст новорожденного менее 32 недель, статистически не значимыми факторами определена масса при рождении и срок выполнения оперативного лечения [102].

Достоверно установлено, что при монохориальном многоплодии, даже в отсутствии развития ФФТС, чаще наблюдается первичная патология сердечно-сосудистой системы новорожденных (4-11%) [50,103]. Врожденные заболевания сердца при ФФТС встречаются в 12 раз чаще, чем в общей популяции новорожденных [70].

У плода-реципиента, вследствие измененной гемодинамики, наиболее часто встречаются функциональные изменения, проявляющиеся гипертрофией миокарда, недостаточностью атриовентрикулярных клапанов и легочной гипертензией, а у плода-донора – чаще диагностируется коарктация аорты. Считается, что при успешно проведенной ФЛКА происходит регресс этих изменений и к моменту рождения большинство из них не нуждаются в наблюдении детского кардиолога [64,104].

При проведении эхокардиографии новорожденным, перенесшим внутриутробно ФФТС, у бывших плодов-реципиентов наиболее часто была диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия. Увеличение толщины стенки миокарда составляло 2 стандартных отклонения + 2SD. При выполнении рентгенограммы грудной клетки обнаруживалась дилатация полостей сердца с увеличением кардио-торакального индекса (КТИ) до 60%. При динамическом наблюдении за этими детьми было выявлено, что природа данного заболевания обратимая, нормализация показателей происходила на 10 день – 2-й месяц жизни. В 7,8% случаях происходит прогрессирование заболевания с развитием атрезии легочной артерии или трехстворчатого клапана, которые требуют хирургического вмешательства в раннем неонатальном периоде [105]. Выдвинуто предположение, что стеноз легочной артерии развивается в результате увеличенного системного сосудистого сопротивления в артерии пуповины, повышения давления в правом желудочке, которые приводят к его гипертрофии и трикуспидальной

регургитации, препятствуя прямому выбросу крови из правого желудочка [63,66,106].

При прогрессировании кардиомиопатии, регургитации атриовентрикулярных клапанов плода-реципиента возникает сердечная недостаточность, переходящая во внутриутробную гибель. Признаки сердечной недостаточности прогрессируют от отека мягких тканей, асцита и перикардального выпота до плеврального выпота, что в конечном счете вызывает водянку плода. В раннем неонатальном периоде водянка крайне тяжело подвергается лечению и сопровождается высоким уровнем смертности.

В отличие от плода-реципиента, приобретенная патология сердца плода-донора встречается гораздо реже. Снижение объема крови, гиповолемия и уменьшение венозного возврата вызывает снижение фракции выброса левого желудочка. По мере прогрессирования заболевания увеличивается фетоплацентарная резистентность, проявляющаяся в отсутствии или реверсном диастолическом кровотоке в артерии пуповины. Коарктация аорты плода-донора развивается в результате дисбаланса между выносящими протоками правого и левого желудочков [19,62,106].

Вышеописанные сердечно-сосудистые изменения у детей демонстрируют необходимость проведения эхокардиографического обследования плодов у беременных с монохориальной многоплодной беременностью. В раннем неонатальном периоде новорожденным показано выполнение ЭХО-КГ с целью своевременной диагностики и при необходимости назначения консервативного или оперативного лечения.

При анализе мочевыделительной системы новорожденных нарушений функции почек выявлено не было. Предполагалось, что гипоперфузия почек плода-донора во внутриутробном периоде может вызывать почечную недостаточность постнатально. Однако исследования, сравнивающие плодов-реципиентов и плодов-доноров в течение 1 года жизни не выявили статистически значимых различий в функционировании почек [107,108].

При анализе данных литературы были обнаружены описания различных ишемических поражений органов плода-реципиента, которые включают инфаркты кишечника, печени, а также некроз тканей нижних конечностей. Исследователи связывают данные изменения с гемодинамическими и гемостазиологическими изменениями. Также возможными причинами этих изменений могут являться идиопатический тромбоз и тромбоз, индуцированный тепловым воздействием лазерного луча при проведении ФЛКА [109].

Таким образом, диагностика и своевременное лечение фето-фетального трансфузионного синдрома является крайне актуальной задачей в современном акушерстве. Внутриутробное оперативное вмешательство позволяет корректировать нарушения ангиоархитектоники плаценты, предотвращать функциональные изменения различных органов и систем у плодов.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Работа выполнялась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрав России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в 1-ом отделении акушерском патологии беременности (заведующий – кандидат мед. наук, Гладкова К.А.) и 2-ом отделении акушерском патологии беременности (заведующий – доктор мед. наук, Тетруашвили Н.К.). Ультразвуковое исследование всех беременных выполнялось в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики (заведующий – доктор мед. наук Гус А.И.). Специальные методы исследования: определение концентрации органических кислот в околоплодных водах осуществлялись с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) в отделе системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий - кан. физ.-мат. наук В.Е. Франкевич); определение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в околоплодных водах иммунохемилюминесцентным методом в клинико-диагностической лаборатории (заведующий – доктор мед. наук Иванец Т.Ю.).

Сбор материала осуществлялся с сентября 2017 года по июнь 2020 года.

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами в исследование было включено 260 беременных с монохориальной диамниотической двойней, которые были разделены на следующие клинические группы:

группа 1 (основная) – 161 пациентка с монохориальной диамниотической двойней, осложненной ФФТС

Из них подгруппу 1А составили 141 женщина со спонтанно наступившей многоплодной беременностью, осложнившейся ФФТС

Подгруппа 1Б включала 20 беременных женщин с ФФТС и беременностью, наступившей в результате ВРТ.

группа 2 (группа сравнения) – 99 пациенток с нормально протекающей беременностью монохориальной двойней.

Подгруппа 2А – 67 пациенток с спонтанно наступившей беременностью монохориальной двойней, протекающей без специфических осложнений

Подгруппа 2Б – 32 женщины с беременностью, наступившей в результате ВРТ, протекающей без осложнений

Критерии включения беременных в группу исследования:

1. Монохориальная диамниотическая двойня, осложненная фето-фетальным трансфузионным синдромом
2. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу:

1. Неосложненная монохориальная диамниотическая двойня
2. Информированное согласие на участие в исследовании

Критерии исключения:

1. Беременность тремя и более плодами
2. Монохориальная моноамниотическая двойня
3. Дихориальная диамниотической двойня
4. Хромосомные аномалии плода/плодов
5. Острые инфекционные и воспалительные заболевания
6. Аутоиммунные заболевания
7. Онкологические заболевания беременной

Все беременные были обследованы в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения России от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»".

На первом этапе у всех пациенток оценивались клиничко-анамнестические данные. Всем пациенткам проводилось экспертное ультразвуковое исследование. Пациенткам с ФФТС было выполнено эхокардиографическое исследование плодов. На втором этапе проведено определение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в околоплодных водах иммунохемилюминесцентным методом (CLIA - «Immulite2000 NT-proBNP», «SiemensHealthcareDiagnosticsInc.» (США)) в клиничко-диагностической лаборатории, а также определение органических кислот методом ВЭЖХ-МС/МС. На третьем этапе проводилось родоразрешение и оценка состояния новорожденных.

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

В группах ФФТС забор образцов амниотической жидкости производился в момент проведения ФЛКА, сразу после введения фетоскопа и при родоразрешении.

При нормально протекающей беременности забор образцов проводился при родоразрешении из амниотического пузыря каждого плода.

2.2. Методы исследования

Основными принципами при проведении исследований были следующие:

1. Подробное изучение анамнеза пациенток, а также течения данной беременности

2. Анализ течения и исхода беременности, раннего неонатального периода во всех изучаемых группах.

3. Сопоставление клинико-anamnestической характеристики беременных, течения беременности, срока и исхода родов с результатами комбинированного скрининга 1-го триместра, эхокардиографического обследования, метаболомного профиля околоплодных вод, а также концентрации NT-proBNP.

2.2.1. Общеклинические методы исследования

Проведен подробный анализ данных анамнеза всех пациенток, включенных в исследование. При изучении акушерско-гинекологического анамнеза детально проанализированы особенности менструальной функции, течение и исходы предыдущих беременностей (наличие в анамнезе искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, антенатальной гибели плода, преждевременных родов, оперативных вмешательств). При изучении течения настоящей беременности особое внимание было обращено к таким осложнениям как: угрожающий выкидыш, токсикоз, анемия, гестационный сахарный диабет, угрожающие преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность и другие. Проведено изучение данных клинико-лабораторного и объективного обследования, а также соматического анамнеза беременной. Объективный осмотр включал: оценка общего состояния, измерение массы тела и роста с последующим определением ИМТ и типа телосложения. Также оценивалось состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, пищеварительной, эндокринной и мочевыделительной систем. Все пациентки проходили стандартное обследование: определение группы крови и резус-фактора, клинические и биохимические анализы крови, гемостазиограмма, общий анализ мочи, анализ мазка на флору и бактериологическое исследование влагалищного отделяемого, УЗИ с доплерометрией.

Стадирование ФФТС производилось согласно классификации R.Quintero (табл 1.).

При изучении новорожденных произведена оценка массо-ростовых показателей, состояние по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах, длительность пребывания в палате интенсивной терапии и реанимации новорожденных, а также заболеваемость и смертность в раннем неонатальном периоде.

2.2.2. Методы инструментальной визуализации

Ультразвуковое экспертное исследование было выполнено с помощью ультразвуковой системы Voluson E8 (GE MedicalSystems, Zipf, США).

2.2.2.1. Проведение скрининга первого триместра

Проведение скрининга 1 триместра производилось в сроке беременности 11 недель – 13 недель + 6 дней. Определялся тип хориальности и амниальности на основании эхографической оценки плодного яйца – визуализации одного плодного яйца, содержащего два живых плода, два желточных мешка, одного хориона, двух амниотических полостей, наличия Т-признака (рис. 2).

Определение Т-признака



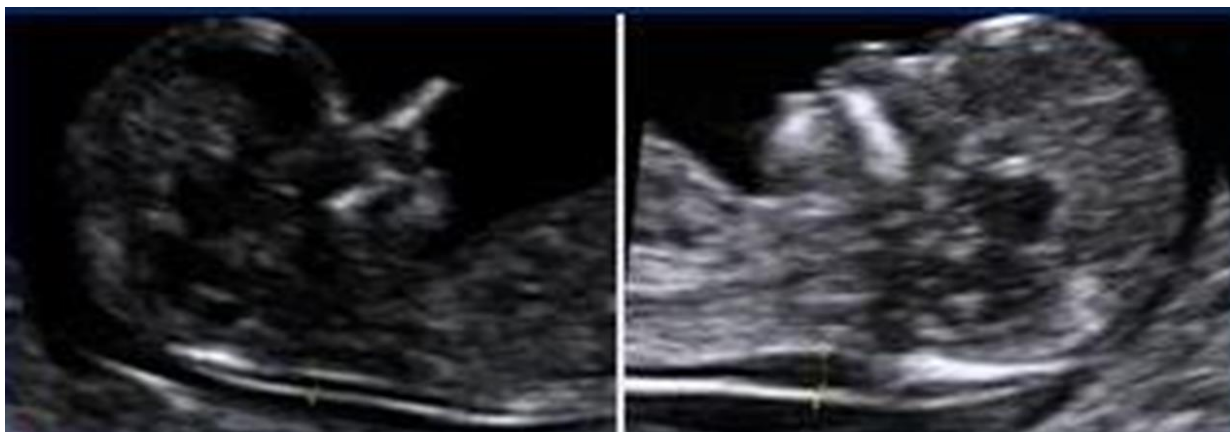
Срок беременности рассчитывался на основании КТР большего плода, измеренного в 11-14 недель беременности. Дискордантность КТР плодов выражалась в % и определялась по следующей формуле: разница КТР между плодами, деленная на КТР большего плода. Значимой дискордантностью считалась в случае, если она превышала 10% (рис. 3).

Измерение КТР плодов в сроке беременности 12 недель



Измерение ТВП плодов проводилось согласно рекомендациям международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG) и фонда медицины плода (FMF) (рис. 4).

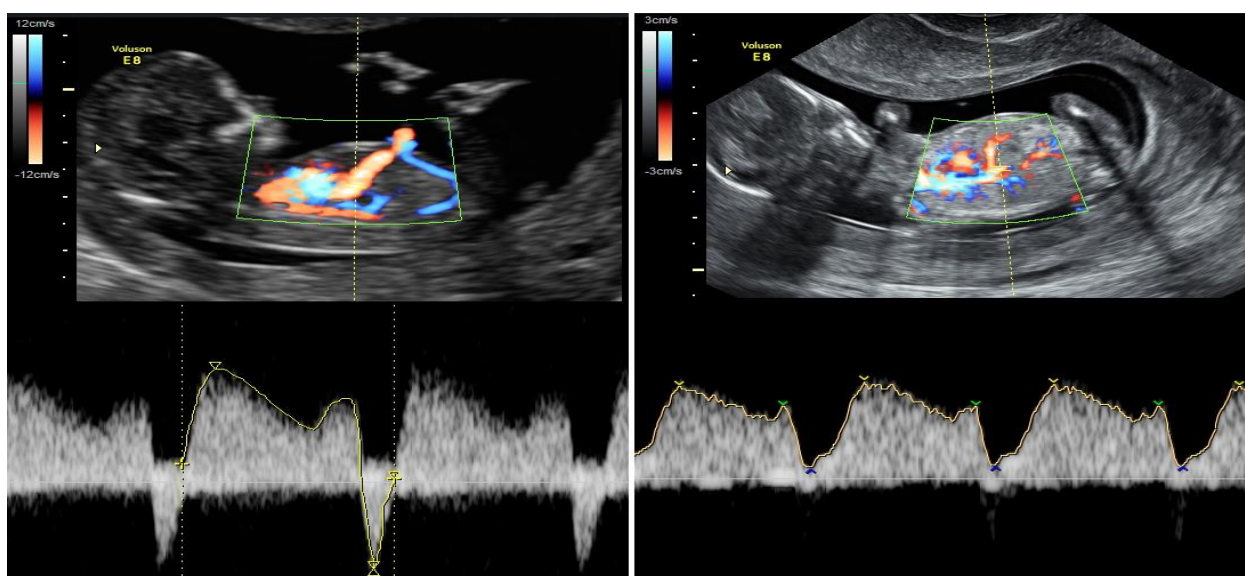
Эхограмма измерения ТВП плодов



ТВП первого плода в норме (0,8-2,5 мм), ТВП второго плода более 2,5 мм.

Венозный проток соединяет пупочную и нижнюю полую вену плода, функционирует только во внутриутробном периоде. Оценка кровотока в венозном протоке производилась на сагиттальном срезе плодов. Патологическим кровотоком считалась ретроградная или отрицательная А-волна, которая в ранние сроки беременности возникает при хромосомных аномалиях или патологии сердца плода (рис. 5).

Эхограмма измерений кровотока в венозном протоке плодов в сроке беременности 12 недель

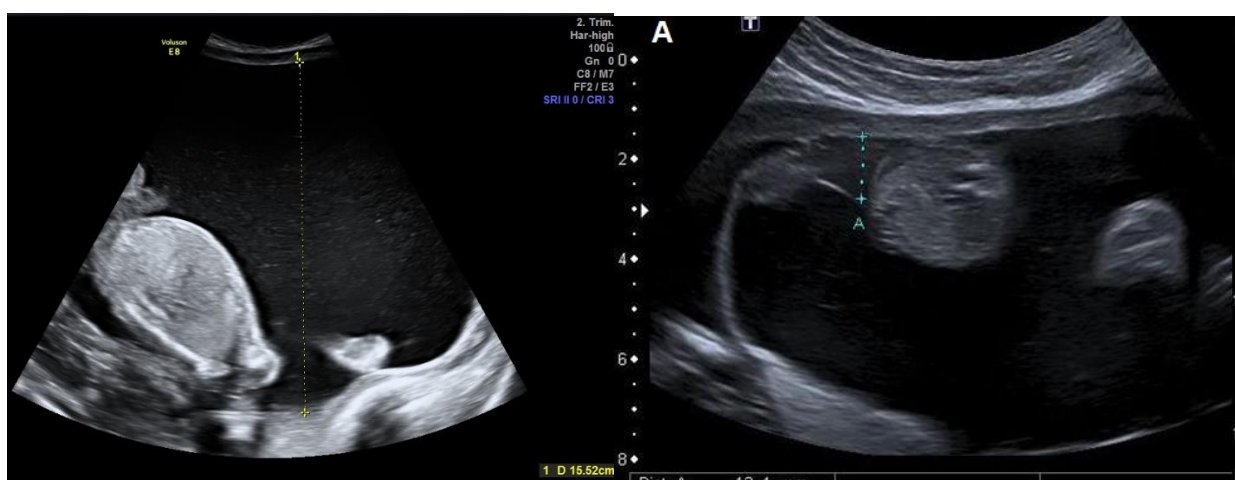


2.2.2.2. Ультразвуковая диагностика ФФТС

1. Измерение максимальных вертикальных карманов (МВК) плодов: диагностика многоводия одного плода (МВК 8см и более до 18 недель беременности, далее более 10см) и олиго/ангидрамниона другого плода (МВК менее 2см).

Рисунок 6

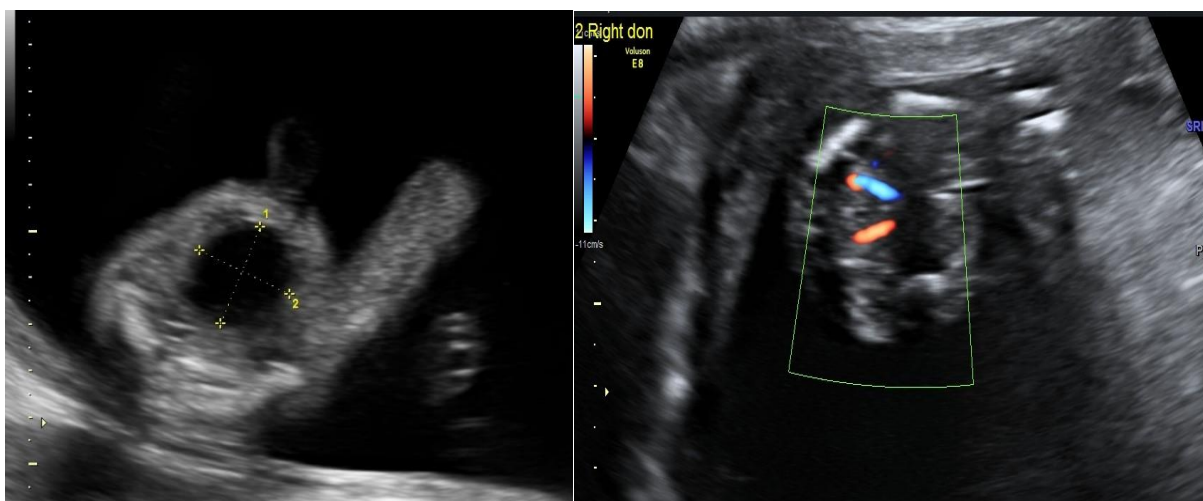
Эхограмма измерений МВК при ФФТС



2. Визуализация мочевых пузырей плодов: начиная со второй стадии ФФТС, мочевой пузырь плода-донора не визуализируется.

Рисунок 7

Эхограмма визуализации мочевого пузыря плодов

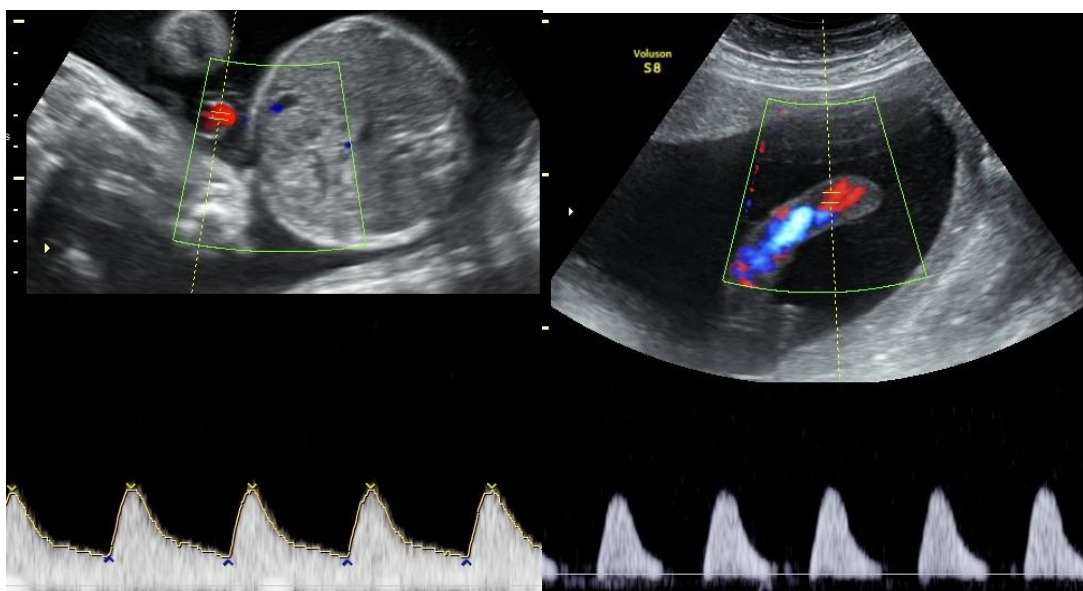


3. Допплерографическая оценка кровотока в артерии пуповины, средней мозговой артерии, венозном протоке каждого из плодов.

При оценке кровотока в артерии пуповины оценивается пульсационный индекс, а также наличие или отсутствие диастолического кровотока (рис. 8).

Рисунок 8

Цветовая доплерография кровотока в артерии пуповины



4. Визуализация отека плода: отека мягких тканей плода, асцита, гидроторакса (рис. 9).

Рисунок 9

Эхограмма асцита плода-реципиента



2.2.2.3 Эхокардиография плодов

Гипертрофия миокарда желудочков определялась путем измерения его толщины (рис. 10). Гипертрофия присутствовала, если толщина стенок желудочков или перегородка превышала два стандартных отклонения от ожидаемого среднего значения для гестационного возраста.

Рисунок 10

Гипертрофия миокарда желудочков



Кардиомегалия плода считалась умеренной при кардиоторакальном соотношении (КТИ) $> 1/3$, но $< 50\%$; выраженной – при КТИ $\geq 50\%$ (рис. 11)

Рисунок 11

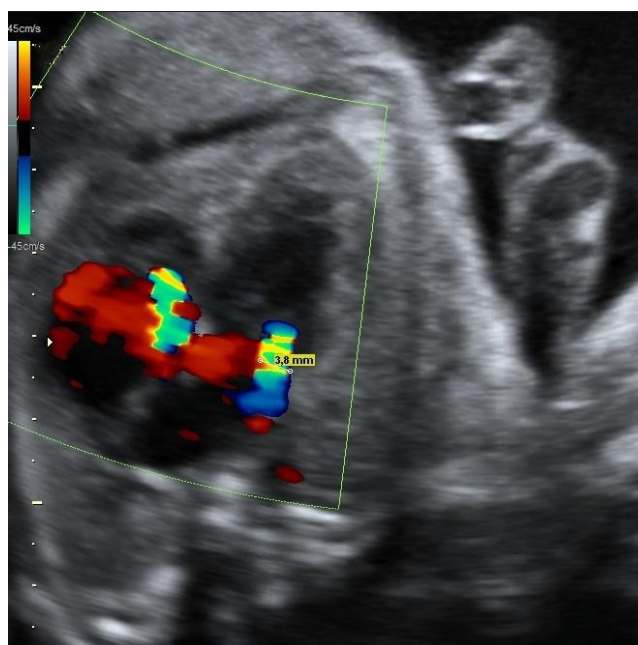
Кардиомегалия



Недостаточность атриовентрикулярных клапанов считалась умеренной, когда ширина регургитационного потока не превышала 25% площади предсердия; выраженной - при ширине потока >25% площади предсердия (рис. 12)

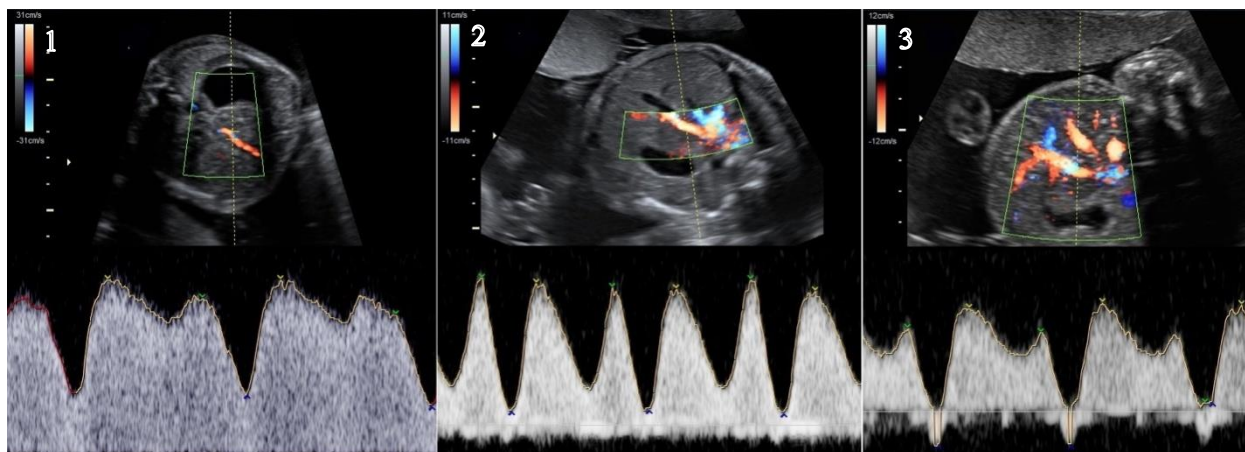
Рисунок 12

Цветовая доплерография. Недостаточность атриовентрикулярных клапанов – реверсный поток



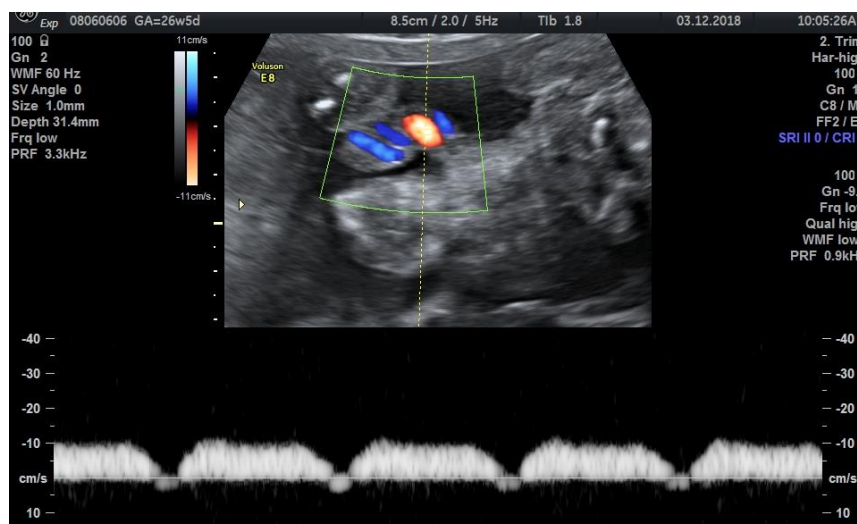
Венозный проток оценивался на поперечном или сагиттальном срезе брюшной полости плода с помощью цветного доплеровского картирования. При перегрузке правых отделов сердца регистрировался аномальный кровоток в венозном протоке – его снижение (повышение ПИ более 95 перцентили), а впоследствии появление нулевого или реверсного типа кривой. Оценка кривой классифицировалась как нормальная при положительной А-волне или аномальной при отсутствующей или отрицательной А-волне (рис. 13).

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



Также при прогрессировании кардиомиопатии определялся пульсирующий спектр кровотока в вене пуповины (рис. 14).

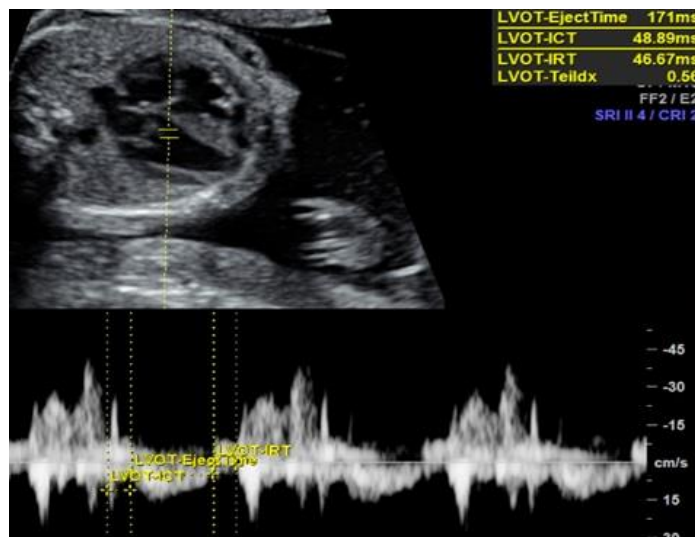
Импульсно-волновая доплерография. Пульсирующий спектр кровотока в вене пуповины



Для оценки функции миокарда использовался индекс производительности миокарда или индекс Тэя (рис. 15). Увеличение индекса Тэя более $0,33 \pm 0,05$, считалась признаком кардиомиопатии.

Рисунок 15

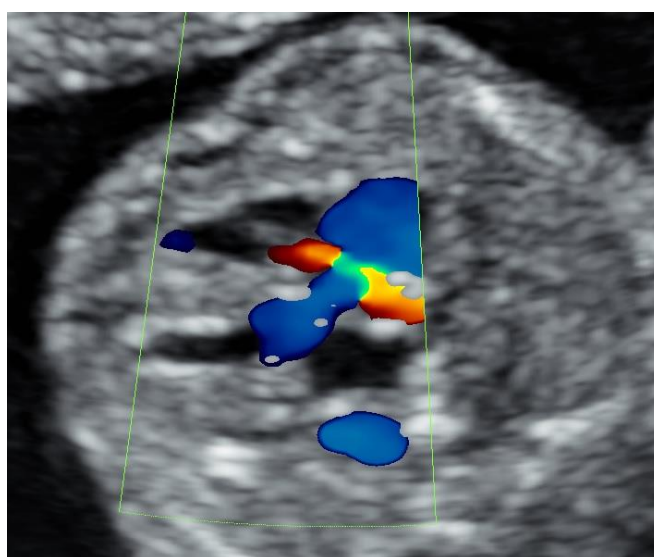
Импульсно-волновая доплерография. Расчёт индекса Тэя



При проведении эхокардиографии плода помимо функциональных изменений исследовали структурные аномалии сердца, которые возникали вследствие ФФТС (рис. 16).

Рисунок 16

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



2.2.3. Специальные методы исследования

Образцы амниотической жидкости, используемые для анализа, были получены при проведении оперативного лечения, сразу после введения фетоскопа в амниотическую полость плода-реципиента, а также при родоразрешении от каждого плода. Все оперативные вмешательства выполняла одна команда хирургов. После проведения лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты выполнялась амниоредукция под контролем УЗИ. Объем амниотической жидкости доводился до нормативных значений. 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», «SiemensHealthcareDiagnosticsInc.» (США)) в клинико-диагностической лаборатории. Предел обнаружения (аналитическая чувствительность) для данного метода составляла 10 пг/мл.

Определение концентрации органических кислот в амниотической жидкости проводили посредством ВЭЖХ-МС/МС анализа. Образцы для анализа готовили в соответствии с протоколом лаборатории протеомики и метаболомики и набора Jaseм_OrganicAcids:

К 100 мкл амниотической жидкости

- 1) добавить 900 мкл Реагента 1,
- 2) перемешать на вортексе в течение 5 секунд,
- 3) перенести 100 мкл разведенного образца (см. п. 1-2) в стеклянную пробирку и добавить 850 мкл Реагента 1,
- 4) перемешать на вортексе в течение 5 сек,
- 5) добавить 50 мкл раствора внутренних стандартов,
- 6) перемешать на вортексе в течение 5 сек,
- 7) центрифугировать 3 мин со скоростью 3000 об/мин,
- 8) перенести надосадочную жидкость в виалу для хроматографии.

Подготовка и хранение анализируемых образцов и вспомогательных растворов производилась в соответствии с руководством JASEM.

Анализ образцов осуществляли с помощью ВЭЖХ-МС/МС на хроматографе Agilent 1290 InfinityII с детектированием на масс-спектрометре Agilent 6470A в режиме мониторинга множественных реакций (MRM).

Параметры хроматографического разделения, транзитных переходов между родительскими ионами и дочерними фрагментами для мониторируемых органических кислот, соответствующие им хроматографические времена удержания, концентрации внутренних стандартов, а также сведения о чувствительности и воспроизводимости анализа приведены в руководстве JASEM (Таблица 2). Проводился анализ 28 органических кислот (Таблица 3).

Таблица 3

Список органических кислот для ВЭЖХ-МС/МС анализа с указанием нижнего предела количественного детектирования (LOQ) и относительного стандартного отклонения (RSD).

Органические кислоты	LOQ (ppm)	(%) RSD
2-метилцитрат	0,72	29,64
2-гидроксibuтират	0,06	5,86
Фенилуксусная кислота	0,07	1,8
2-оксиадипиновая кислота	0,06	6,5
3-метилглутаконовая кислота	0,05	2,92
2-гидрокси-изовалериановая кислота	0,09	12,17
3-гидрокси-3- метилглутаконовая кислота	0,18	1,74
3-гидроксibuтират	0,26	9,17
3-гидрокси-изобутират	0,55	0,71

3-фенилмолочная кислота	0,06	6,14
4-гидрокси-фенилуксусная кислота	1,4	1,58
4-гидрокси-фенилуксусная кислота	0,08	10,32
Фумаровая кислота	0,06	9,67
Гликолевая кислота	0,72	6,64
Гексаноилглицин	0,09	3,07
Гомогентизиновая кислота	0,04	2,26
Яблочная кислота	0,06	4,54
Малоновая кислота	0,07	6,91
N-(3-фенилпропионил) глицин	0,05	1,97
N-ацетиласпартат	0,1	4,67
N-ацетилтирозин	0,13	4,53
N-изовалерилглицин	0,07	3,26
Оксопролин	0,05	3,53
Пропионилглицин	0,18	3,36
Себациновая кислота	0,07	2,93

Количественный анализ проводился с использованием пакета программного обеспечения QuantAnalysis (Agilent, США). Для этого проводилось построение калибровочной кривой для каждой органической кислоты. Достоверность калибровочной кривой определялась по коэффициенту детерминации, минимальное значение которого было выбрано равным 0.95 ($r \geq 0.95$). Воспроизводимость параметров хроматографического разделения и масс-спектрометрического детектирования определялось с использованием отрицательного контроля, контролей качества. Каждый образец закалывали три раза.

2.2.5 Статистические методы

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с помощью программы «Microsoft Excel» (США), пакета статистических программ «Statistica V10» (США), и GraphPadPrism 8 (GraphPadSoftware).

Для качественных показателей определялись доли и риски (%). Для сравнения категориальных данных в двух и более группах, а также для оценки значимых различий между ними использовали тест χ^2 и тест Фишера при помощи таблиц сопряжения. Метод логистической регрессии и построение ROC-кривых с расчетом площади под кривой (AUC – от англ. – Area Under the Curve) использовался при расчете отношения шансов для контроля множественных конфаундеров.

Вначале при анализе количественных данных в группах сравнения определяли вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова, графический анализ данных). При нормальном виде распределения данных определяли среднее значение со стандартным отклонением, для оценки различий между группами применяли методы параметрической статистики: t-тест для сравнения данных между двумя группами, для множественного сравнения нескольких групп определялся критерий Стьюдента с поправкой ANOVA. Для описания распределений, не являющихся нормальными, применяли медиану и интерквартильный размах перцентили (Me (25%; 75%)), для оценки различий между группами применяли методы непараметрической статистики: тест Манна-Уитни для сравнения данных между двумя группами или тест Крускала-Уоллиса для сравнения нескольких групп.

Взаимную зависимость различных параметров оценивали с помощью коэффициента корреляции. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Различия между параметрами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$. Использованы идентичные методы диагностики (на

базе одних и тех же отделений и лабораторий) с целью уменьшения информационной ошибки исследования.

Статистическую значимость отличия концентраций исследуемых органических кислот между группами оценивали по значению p-value теста Манна-Уитни. При величине p-value $\leq 0,05$ отличие принимали за статистически значимое, при p-value $\leq 0,01$ – за очень значимое, при p-value $\leq 0,001$ – за максимально значимое. Для описания количественных данных использовали медиану (Me) и квартили Q1 и Q3. Статистическую обработку полученных количественных данных проводили с помощью скриптов, написанных в RStudio.

Анализ метаболических путей проводился с использованием базы данных SMPDB. Влияние на путь рассчитывалось как сумма показателей важности соответствующих метаболитов, нормированная на сумму показателей важности всех метаболитов в каждом пути. Оценка обогащения метаболических путей выполнена с помощью анализа избыточного представления (OverRepresentationAnalysis - ORA) с использованием гипергеометрического теста.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика пациенток с монохориальным многоплодием

3.1.1. Клинико-анамнестическая характеристика

В соответствии с целью и задачами исследования, на первом этапе был проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных 260 пациенток с монохориальной многоплодной беременностью. Пациентки были разделены на 2 группы: 1 группу (основная) составили 161 пациентка с фето-фетальным трансфузионным синдромом, 2 группу (группа сравнения) 99 пациенток с нормально протекающей беременностью монохориальной диамниотической двойней.

При изучении методов наступления данной беременности было выявлено, что при выполнении программ ВРТ ФФТС развивался достоверно реже, чем при самопроизвольной беременности (Таблица 4).

Таблица 4

Наступление данной беременности

Методы	Группа 1	Группа 2	p-value
ЭКО	17 (10,14%)	29 (29,29%)	0,0002
Стимуляция овуляции	3 (1,86%)	3 (3,03%)	0,6769
Самопроизвольная	141 (88,4%)	67 (67,68%)	<0,0001

Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

Учитывая статистически достоверное влияние самопроизвольного наступления беременности на развитие ФФТС, решено провести деление групп на подгруппы: 1А – 141 беременная с ФФТС и спонтанной беременностью, 1Б – 20 пациенток с монохориальной беременностью,

наступившей в результате ВРТ и осложнившейся ФФТС; 2А – 67 женщин с нормально протекающей беременностью, наступившей спонтанно, 2Б – 32 пациентки с монохориальной беременностью, наступившей в результате ВРТ.

Возраст обследованных женщин варьировал от 19 до 45 лет, средний возраст составил $31,6 \pm 5,13$ лет. Возраст беременных в 1 группе колебался от 19 до 43 лет, во 2 группе – от 21 до 45 лет. При сравнении возраста пациенток в группах было выявлено, что пациентки с ФФТС были значительно моложе, чем в группе с нормально протекающей беременностью монохориальной двойней; а пациентки с спонтанной беременностью моложе, чем женщины из группы с применением ВРТ ($p < 0,0001$) (Таблица 5).

Анализ антропометрических показателей не показал различий в группах. ИМТ был значительно выше у пациенток с нормально протекающей монохориальной беременностью и составил $27,46 \pm 2,998$ кг/м², а в 1 группе оказался $25,76 \pm 3,49$ кг/м² ($p = 0,0019$) (Таблица 5)

Таблица 5

Возраст и ИМТ обследованных женщин

Показатели	Группа 1А	Группа 1Б	Группа 2А	Группа 2Б	p-value
Возраст, годы	$30,42 \pm 4,939$	$31,75 \pm 4,459$	$32,27 \pm 4,907$	$35,59 \pm 4,627$	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	$25,56 \pm 4,225$	$27,10 \pm 3,972$	$27,95 \pm 4,692$	$26,52 \pm 2,862$	0,0019

Данные приведены как среднее значение \pm стандартное отклонение; критерий Краскела-Уоллиса

Социально-экономические показатели (уровень образования, семейное положение, наличие или отсутствие работы, место проживания), а также наличие вредных привычек у пациенток (курение до беременности и вовремя) не различались в группах сравнения.

Анализ менструальной функции (возраст менархе, длительность менструального цикла, продолжительность менструального кровотечения, регулярность цикла) показал, что возраст наступления первой менструации был более ранним в подгруппе 2А и составил $13,21 \pm 1,175$ лет, а более поздним в подгруппе 1Б - $13,85 \pm 1,348$ ($p=0,0298$) (Таблица 6). Длительность менструации, регулярность цикла в группах не различалась.

Таблица 6

Особенности менструального цикла пациенток, включенных в исследование

Показатели	Группа 1А	Группа 1Б	Группа 2А	Группа 2Б	p-value
Возраст менархе*	$13,68 \pm 1,225$	$13,85 \pm 1,348$	$13,21 \pm 1,175$	$13,63 \pm 1,212$	0,0298
Длительность цикла*	$31,06 \pm 11,18$	$35,05 \pm 16,51$	$34,24 \pm 27,28$	$30,56 \pm 12,48$	0,5855
Длительность менструации *	$4,983 \pm 1,018$	$4,975 \pm 1,197$	$4,716 \pm 1,122$	$5,031 \pm 1,257$	0,3882
Регулярность цикла, % **	86,8	80,0	91,0	93,75	0,3867

*Данные приведены как среднее значение \pm стандартное отклонение; критерий Краскела-Уоллиса

** Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

Возраст супруга статистических различий не имел и составил $33,0 \pm 4,34$ лет, $32,84 \pm 3,48$ лет, $34,43 \pm 4,89$, $34,18 \pm 4,36$ лет соответственно в группах исследования ($p = 0,09007$).

Экстрагенитальная патология пациенток, включенных в исследование, представлена в таблице №7. Патология дыхательной системы была представлена хроническими формами тонзиллита, бронхита, фарингита; сердечно-сосудистой системы – гипертонической болезнью, пролапсом

митрального клапана. Из патологии мочевыводящих путей наиболее распространены хронические формы пиелонефрита и цистита; желудочно-кишечного тракта – хронический гастрит, холецистит; эндокринной системы – субклинический гипотиреоз. Так же встречаемость варикозного расширения вен нижних конечностей была сопоставима между группами. В единичных случаях встречались такие патологии как врожденный порок сердца беременной – открытый артериальный проток, долихосигма, нейросенсорная тугоухость. К патологии органов зрения глаз были отнесены миопия, астигматизм и ретинодистрофия сетчатки, в том числе с хирургической коррекцией.

Таблица 7

**Частота экстрагенитальных заболеваний у пациенток,
включенных в исследование**

Показатели	Группа 1А	Группа 1Б	Группа 2А	Группа 2Б	p-value
Заболевания сердечно-сосудистой системы	30 (20,8%)	3 (15%)	6 (8,9%)	4 (12,5%)	0,1599
Заболевания органов дыхания	40 (27,8%)	3 (15%)	16 (23,9%)	6 (18,75%)	0,4978
Заболевания мочеполовой системы	46 (31,9%)	3 (15%)	16 (23,9%)	8 (25%)	0,3200
Заболеваемость желудочно-кишечного тракта	27 (18,75%)	6 (30%)	16 (23,9%)	6 (18,75%)	0,6034
Эндокринные заболевания	22 (15,3%)	3 (15%)	9 (13,4%)	3 (9,4%)	0,8509
Варикозное расширение	18 (12,5%)	7 (35%)	9 (13,4%)	8 (25%)	0,0299

вен нижних конечностей					
Патология органов зрения	51 (35,4%)	5 (25%)	21 (31,3%)	12 (37,5%)	0,7444

Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

Межгрупповой анализ заболеваний вышеуказанных систем не выявил достоверно значимых различий ($p > 0.05$). Однако, было обнаружено, что значительно чаще у пациенток с ВРТ (группы 1Б и 2Б) встречалось варикозное расширение вен нижних конечностей, $p = 0,0299$.

При изучении особенностей гинекологического анамнеза обследуемых женщин, представленного в таблице №8, выявлено, что фактически все нозологии в группах встречались одинаково часто. Наружный генитальный эндометриоз и оперативные вмешательства на матке достоверно чаще наблюдались в контрольной группе, в частности у женщин с беременностью, наступившей в результате ВРТ, $p < 0,0001$. Обращает внимание, что миома матки чаще встречалась в основной группе, но статистически значимых различий не имела. Патология шейки матки (эктопия, дисплазия), инфекции, передаваемые половым путем, сальпингоофорит и хронический эндометрит, доброкачественные опухолевидные образования яичников и СПКЯ были одинаково распространены между группами.

Таблица 8

Структура гинекологической заболеваемости пациенток, включенных в исследование

Нозология	Группа 1А	Группа 1Б	Группа 2А	Группа 2Б	p-value
Заболевания шейки матки	25 (17,4%)	4 (20%)	14 (20,9%)	6 (18,75%)	0,9392
Миома матки	8 (5,6%)	2 (10%)	3 (4,5%)	0	0,4075
Доброкачественные опухолевидные	5 (3,5%)	2 (10%)	2 (3%)	1 (3,1%)	0,5114

образования яичников					
Наружный генитальный эндометриоз	2 (1,4%)	0	11 (16,4%)	7 (21,9%)	<0,0001
ЗППП	11 (7,6%)	1 (5%)	3 (4,5%)	2 (6,25%)	0,8400
Хронический эндометрит	20 (13,9%)	7 (35%)	9 (13,4%)	8 (25%)	0,0522
Хронический сальпингоофорит	23 (16%)	6 (30%)	9 (13,4%)	3 (9,4%)	0,2262
СПКЯ	8 (5,6%)	2 (10%)	3 (4,5%)	0	0,4075
Оперативные вмешательства на матке и придатках	5 (3,5%)	0	11 (16,4%)	11 (34,4%)	<0,0001

Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

Репродуктивный анамнез обследованных женщин, отраженный в таблице №9, показал, что повторнобеременные первородящие женщины достоверно чаще встречаются в подгруппе с применением ВРТ. Частота искусственных абортов, самопроизвольных репродуктивных потерь была сопоставима во всех группах. Развитие осложнений монохориального многоплодия так же не было связано с паритетом беременных, медиана во всех группах за исключением 1Б составила 2.

Таблица 9

Репродуктивный анамнез обследованных женщин

Показатели	Группа 1А	Группа 1Б	Группа 2А	Группа 2Б	p-value
Первобеременные первородящие	44 (30,6%)	11 (55%)	26 (38,8%)	13 (40,6%)	0,1373
Повторнобеременные первородящие	14 (9,7%)	4 (20%)	3 (4,5%)	11 (34,4%)	0,0025

Повторнобеременные повторнородящие	86 (59,7%)	5 (25%)	38 (56,7%)	8 (25%)	0,0002
Искусственный аборт в анамнезе	24 (16,7%)	3 (15%)	8 (11,9%)	8 (25%)	0,4334
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	25 (17,4%)	4 (20%)	10 (14,9%)	8 (25%)	0,6613
Паритет*	2 (1-3)	1 (1-2,7)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,2639

Данные представлены как абсолютные значения и %; медиана, точный тест Фишера для сравнения категориальных данных и тест Манна-Уитни для сравнения непараметрических данных

3.1.2. Особенности течения беременности

При изучении течения монохориальной многоплодной беременности было выявлено, что неспецифические осложнения чаще встречались в II группе по сравнению с I группой: 96,9% и 79,6% соответственно (p-value 0,1141).

При анализе особенностей течения беременности обследованных женщин (таблица 10) достоверные различия были получены в отношении частоты раннего токсикоза: достоверно чаще это осложнение было диагностировано при неосложненной монохориальной беременности, наиболее часто в группе 2А – 34,3%, в группе 2Б-15,6%, в 1А и 1Б группах – 9% и 15% соответственно, $p=0,0001$. Анемия беременных достоверно чаще наблюдалась в группе с ФФТС, при применении ВРТ частота анемии возрастала в 1,5 раза: в группе 1А – 49,3%, 1Б – 75%, 2А – 50,7%, 2Б – 34,4%, $p=0,0427$. При изучении развития преэклампсии (ПЭ) в группах было выявлено, что заболеваемость выше при неосложненном течении монохориального многоплодия, в группе ФФТС умеренная преэклампсия достоверно чаще встречалась при наступлении беременности в результате ВРТ: 1А – 0,7%, 1Б – 10%, 2А – 9%, 2Б – 9,4%, $p=0,0119$. Тяжелая ПЭ была

диагностирована только в группе 2Б – 6,25%. Развитие ПЭ в группе нормально протекающей беременности, вероятно, обусловлено их более поздним родоразрешением в сравнении с группой I. Такие осложнения как угрожающий выкидыш, угрожающие преждевременные роды, внутрипеченочный холестаз беременных, гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, бессимптомная бактериурия были сопоставимы во всех группах.

Таблица 10

Течение беременности у обследованных женщин

	Группа 1А	Группа 1Б	Группа 2А	Группа 2Б	p-value
Угроза прерывания	55 (38,2%)	4 (20%)	30 (44,8%)	16 (50%)	0,1385
Ранний токсикоз	13 (9%)	3 (15%)	23 (34,3%)	5 (15,6%)	0,0001
ОРВИ с повышением Т	6 (4,2%)	1 (5%)	8 (11,9%)	2 (6,25%)	0,1990
ОРВИ без повышения Т	4 (2,8%)	0	7 (10,4%)	2 (6,25%)	0,0573
Анемия	71 (49,3%)	15 (75%)	34 (50,7%)	11 (34,4%)	0,0427
Внутрипеченочный холестаз	11 (7,6%)	1 (5%)	5 (7,5%)	5 (15,6%)	0,4460
ГСД	7 (4,9%)	1 (5%)	4 (6%)	4 (12,5%)	0,4360
ГАГ	4 (2,8%)	0	4 (6%)	2 (6,25%)	0,4595

Бессимптомная бактериурия	3 (2,1%)	0	0	0	0,4739
ПЭ умеренная	1 (0,7%)	2 (10%)	6 (9%)	3 (9,4%)	0,0119
ПЭ тяжелая	0	0	0	2 (6,25%)	0,0022

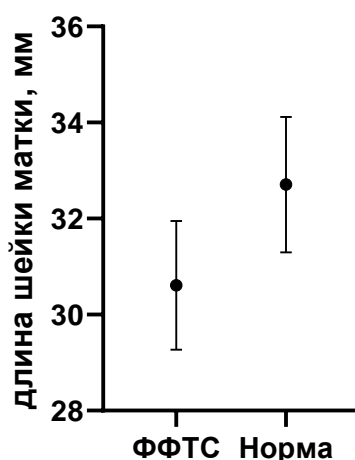
Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

Учитывая отсутствие достоверных данных о влиянии ВРТ на течение фето-фетального трансфузионного синдрома, в дальнейшем анализе течения беременности и перинатальных исходов от деления на подгруппы решено отказаться.

Наиболее частым осложнением при ФФТС является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), которая встречается в 44,44 % (n=72), в то время как при нормально протекающей беременности в 31,31% (n=31), p-value **0,0376**. Средняя длина шейки матки при ФФТС составляет 30,61 (SD 8,610), тогда как в контрольной группе – 32,71 (SD 7,082), p-value **0,0426** (рис. 17).

Рисунок 17

Среднее значение длины шейки матки с 95% ДИ



При ФФТС в 3 случаях (4,2%) не было произведено коррекции ИЦН, из них в 1 случае произошли очень ранние преждевременные роды в сроке беременности 22 недели 5 дней, в 2 случаях – экстренное кесарево сечение в связи с преждевременным излитием околоплодных вод в сроке беременности 26 недель 5 дней. В 41,6% (n=30) произведена коррекция акушерским пессарием, длина шейки матки при этом составила $28\pm 3,534$ мм, хирургическая коррекция выполнена в 54,2 % (n=39), длина шейки матки при этом составляла $22,5\pm 5,413$ мм. Было изучено влияние выраженности многоводия плода-реципиента на развитие ИЦН в основной группе. Выявлено, что при ИЦН многоводие статически более выражено, МВК составило $12,78\pm 2,710$, в то время как в подгруппе без укорочения шейки матки МВК $11,54\pm 2,657$, **p=0,0042**. Сроки родоразрешения пациенток основной группы с ИЦН и без него статистически не различались и составляли $30,66\pm 4,718$ и $30,51\pm 5,656$ соответственно, p=0,8559.

При нормально протекающей беременности в 1 (3,2%) случае не проводилась коррекция ИЦН, в 28 недель 3 дня развилась регулярная родовая деятельность, произведено кесарево сечение в экстренном порядке. В 64,5% случаев (n=20) установлен акушерский пессарий, длина шейки матки при этом составила $28\pm 2,45$ мм, хирургическая коррекция ИЦН произведена в 32,3% (n=10) при длине шейки матки $22\pm 4,3$ мм. Сроки родоразрешения пациенток контрольной группы не имели статистического значимого отличия в подгруппах с ИЦН и нормальной длиной шейки матки, составили $34,58\pm 2,453$ и $35,01\pm 2,106$ соответственно, p=0,3671.

Данные о сроках родоразрешения пациенток, находящихся под нашим наблюдением, сведены в Таблицу 11. При изучении сроков родоразрешения было изучено 146 случаев в основной группе и 99 – в контрольной группе; из группы 1 было исключено 15 (8,75%) беременных в связи с прерыванием беременности до 22 недель гестации.

Беременность, осложненная ФФТС, в 27 (18,49%) случаях завершилась очень ранними преждевременными родами, из них в 10 (37%) случаях было произведено кесарево сечение, в 1 (3,7%) – кесарево сечение на втором плоде в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, в остальных случаях – роды произошли через естественные родовые пути.

Ранние преждевременные роды достоверно чаще наблюдались в 1 группе по сравнению со 2-й группой: 45,21% и 21,21% соответственно. В основной группе кесарево сечение было произведено в 75,8% (50) случаев. Показаниями к операции кесарево сечение являлись: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 25%, преждевременное излитие околоплодных вод – 20,45%, начало регулярной родовой деятельности – 18,18%, ухудшение состояния одного или обоих плодов по данным функциональных методов обследования – 15,9%, в 4,4% нарастание степени тяжести преэклампсии и антенатальная гибель второго плода, а также оперативное родоразрешение было выполнено в плановом порядке в 15,9% случаев в связи с высоким риском перинатальных потерь. В группе сравнения все женщины с ранними преждевременными родами были родоразрешены путем операции кесарево сечение. Показаниями к операции являлись: развитие регулярной родовой деятельности – 52,4%, нарастание степени тяжести преэклампсии – 23,8%, преждевременное излитие околоплодных вод – 14,3%, в 4,75% случаев – в плановом порядке и в связи с ухудшением состояния плода по данным методов функциональной диагностики.

Поздние преждевременные роды достоверно чаще наблюдались в группе сравнения 62,63% против 26,03% в основной группе. При ФФТС поздние самопроизвольные преждевременные роды произошли в 13,16% случаев, абдоминальное оперативное родоразрешение было выполнено в 51,9% случаев в плановом порядке в связи с высоким риском перинатальных потерь, в 25,9% - с преждевременным излитием околоплодных вод, в 7,4% - с началом регулярной родовой деятельности, в 3,7% с преждевременной

отслойкой нормально расположенной плаценты, ухудшением состояния плода по данным доплерометрии, острой гипоксией плода в родах, рубцом на матке после двух операций кесарево сечение. В группе сравнения поздние самопроизвольные преждевременные роды наблюдались в 29% случаев. Оперативное родоразрешение в данной группе было обусловлено в 31,8% преждевременным излитием околоплодных вод и неготовностью мягких родовых путей к родам, в 29,5% - выполнено в плановом порядке по совокупности акушерских показаний, 11,4% в связи с ухудшением состояния плода, а также при нарастании степени тяжести преэклампсии, в 6,8% в связи с началом регулярной родовой деятельности, в 4,5% с тазовым предлежанием 1-го плода, 2,27% обусловлены преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и антенатальной гибелью одного из плодов.

Своевременные роды не имели статистически значимого различия в двух группах. В основной группе они встречались в 9,59% случаев и были обусловлены антенатальной гибелью одного из плодов на более ранних сроках, роды происходили одним живым плодом. Оперативные роды в данной когорте были выполнены в 57% случаев. В группе сравнения своевременные роды произошли в 16,16% случаев, оперативное родоразрешение составило 62,5%.

Таблица 11

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

*Данные представлены медианой и перцентилями Me [25%; 75%]; t-тест

** Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

3.2. Скрининг 1-го триместра

При изучении результатов скрининга 1 триместра 135 беременных женщин с монохориальной диамниотической двойней ФФТС развился в 43% случаев. Средний срок беременности на момент проведения исследования составил 12 недель +/- 2 дней (11–14), средний КТР плодов – 61,8мм (45-81) и среднее значение ТВП – 1,7мм (0,6–6,9). Средняя дискордантность ТВП плодов составляла 0,42мм (0,1-4,9), КТР – 3,2мм (1-14). Характеристики исследуемых групп представлены в таблице 12.

Таблица 12

Характеристики исследуемых групп.

Эхографические критерии	1 группа	2 группа	p-value
КТР (мм)	59,98±8,039	62,55±7,388	0,0071
ТВП (мм)	1,829±0,904	1,531±0,404	0,0003
ПИ кровотока в венозном протоке	1,016±0,3187	1,106±0,1526	0,0071
Дискордантность ТВП (мм)	0,7291±1,015	0,2321±0,2489	<0,0001
Дискордантность КТР (мм)	2,909±2,404	2,722±2,286	0,6485

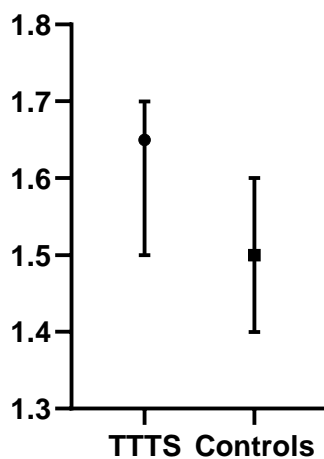
Среднее значение ± стандартное отклонение, t-тест

Для исследуемых групп был проведен корреляционный анализ. Выявлена статистически значимая зависимость развития фето-фетального трансфузионного синдрома от следующих эхографических параметров – толщины воротникового пространства, пульсационного индекса кровотока в венозном протоке, дискордантности ТВП.

При изучении толщины воротникового пространства было установлено, что при нормальном течении беременности монохориальной двойней ТВП находится в пределах нормативных значений, не превышая 95 перцентиль (Рис. 18). Было выявлено, что увеличение ТВП выше нормативных значений является прогностически значимым в отношении развития ФФТС. Площадь под кривой составила 60%, чувствительность – 57,89%, специфичность – 59,48% при пороге отсечки 1,585мм (Рис. 19).

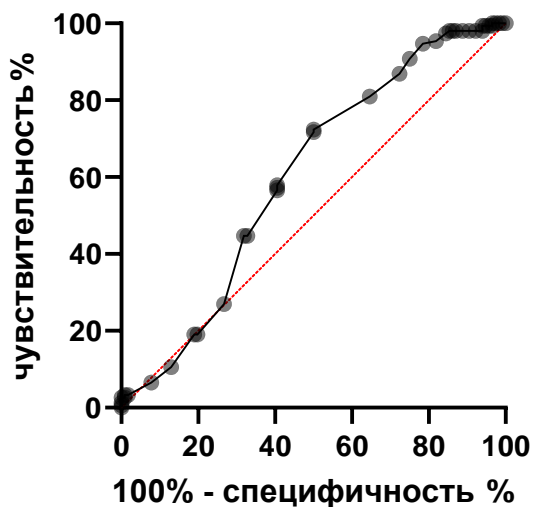
Рисунок 18

Распределение значений ТВП в исследуемых группах



Медиана и 95% ДИ

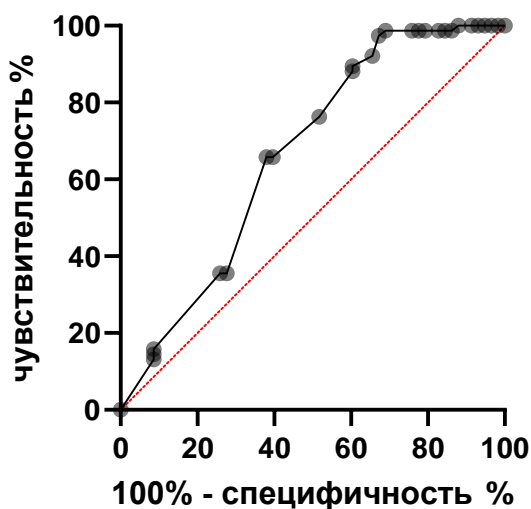
ROC кривая предикции ФФТС по ТВП



Также в ходе исследования была оценена роль дискордантности ТВП в качестве маркера осложнений монохориальной многоплодной беременности. Была выявлена статистически значимая корреляция данного параметра в развитии ФФТС (рис. 20). Площадь под кривой составила 66,46%, чувствительность – 65,79%, специфичность – 62,07% при пороге отсечки 0,2250 мм.

Рисунок 20

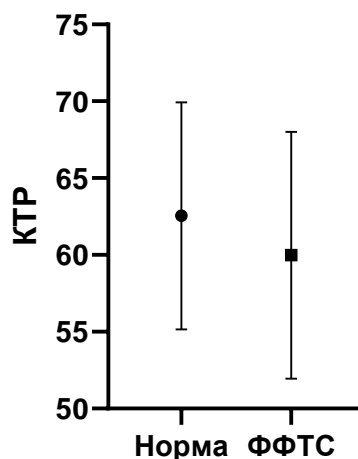
ROC кривая предикции ФФТС по дискордантности ТВП



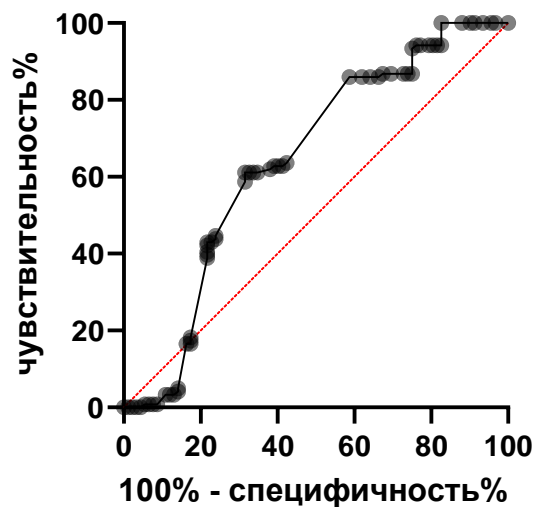
Среди обследованных нами беременных монохориальной двойней было выявлено статистически значимая разница КТР плодов: при ФФТС этот параметр был значительно ниже в сравнении со 2-й группой (рис. 21).

Рисунок 21

Среднее значение КТР плодов и среднее квадратичное отклонение



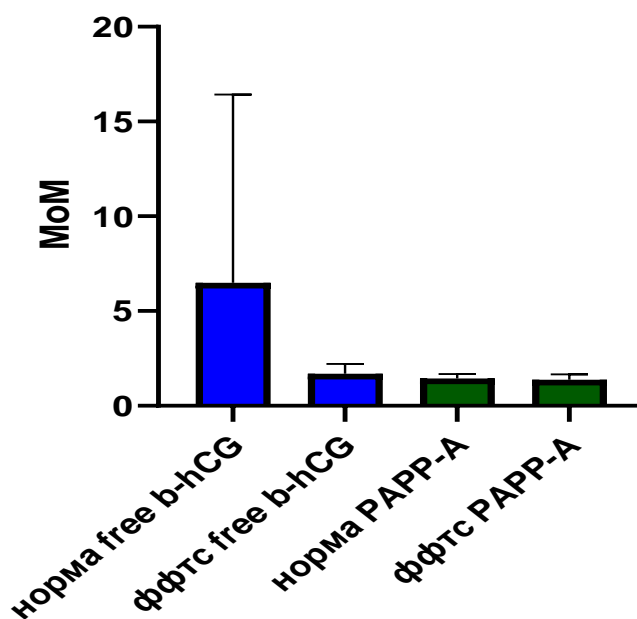
При изучении кровотока в венозном протоке было установлено, что при нормальном течении беременности монохориальной двойней данный маркер не превышает 95 перцентиля. Увеличение пульсационного индекса (ПИ) кровотока в венозном протоке выше нормативных значений было выявлено в группе с ФФТС. Площадь под кривой составила 64,27%, чувствительность – 85,95%, специфичность – 41,3% при пороге отсечки 0,99 (Рис. 22).

ROC кривая предикции ФФТС по кровотоку в венозном протоке

При изучении биохимических маркеров хромосомной патологии плодов первого скрининга (β -ХГЧ, РАРР-А) (рисунок 23) было выявлено статистически достоверное различие в концентрации β -ХГЧ, при ФФТС

При изучении концентрации РАРР-А в группах статистически значимых различий не выявлено.

Концентрация гормонов первого триместра в исследуемых группах



3.3 Эхокардиография плодов при ФФТС

При ФФТС, вследствие измененной гемодинамики, нарушается функционирование сердечно-сосудистой системы плодов, проявляющееся спектром патологических изменений. 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. В таблице №13 представлены эхографические маркеры кардиомиопатии плодов при различных стадиях ФФТС.

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. Индекс Тэя левого желудочка изменяется только в условиях тяжелой сердечной недостаточности плода.

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 I и II стадиях ФФТС при проведении доплерометрии не было выявлено реверсной А-волны венозного протока и пульсации вены пуповины, тогда как при III и IV стадиях эти процессы наблюдались в 67,74% и 25,81% соответственно, $p < 0,0001$ и $p = 0,0002$.

Частота встречаемости изолированного гидроперикарда превалировала при III и IV стадиях ФФТС – 32,26%, по сравнению с I и II – 6%, $p = 0,0036$.

Таблица 13

Эхографические маркеры кардиомиопатии плода-реципиента в зависимости от стадии фето-фетального трансфузионного синдрома

Показатели	I и II стадия ФФТС (n=50)	III и IV стадия ФФТС (n=31)	p-value
Гипертрофия миокарда*	26 (52%)	31 (100%)	<0,0001

Кардио- торакальный индекс**	0,52 [0,48-0,55]	0,56 [0.525-0.63]	0,0001
Индекс производительности миокарда**	0,525 [0.445- 0.570]	0.53 [0.4775- 0.5925]	0.3779
Дисфункция АВ- клапанов*	4 (8%)	9 (29,03%)	0,0260
Повышенный PI венозного протока*	26 (52%)	17 (54,84%)	0,8230
Реверсная А-волна венозного протока*	0	21 (67,74%)	<0,0001
Пульсация вены пуповины*	0	8 (25,81%)	0,0002
Гидроперикард*	3 (6%)	10 (32,26%)	0,0036

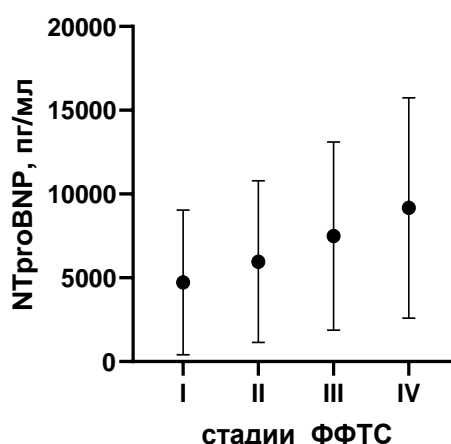
*Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

** Данные представлены медианой и перцентилями Me [25%; 75%]; t-тест

3.4. Диагностическая значимость определения NT-proBNP в околоплодных водах

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 (рис. 24).

Концентрация NT-proBNP в околоплодных водах плода-реципиента в зависимости от стадии ФФТС



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, представленных в таблице № 14, выявлено, что уровень NT-proBNP в подгруппе 1А был значительно выше, чем в подгруппе 1Б (рис. 25). 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.

Таблица 14

Характеристика обследованных подгрупп

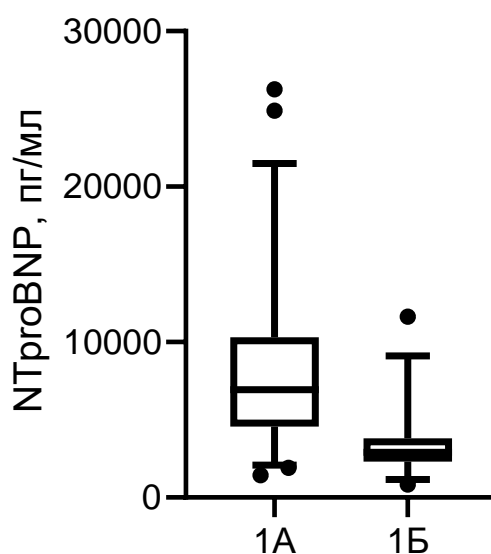
Показатели	1А подгруппа	1Б подгруппа	p-value
Число пациентов	51	30	
Срок гестации в момент забора материала, недель	21,7 [19.2-23.4]	21,1 [18.5-23.4]	0,7156

Уровень NTproBNP, пг/мл	6939 [4569-10311]	2919 [2324-3804]	<0,0001
Индекс производительности миокарда	0,55 [0.50-0.59]	0.43 [0.38-0.45]	<0,0001
Срок гестации при родоразрешении, недель	32 [29-34.1]	33.2 [30.3-35.2]	0,160

Данные представлены медианой и перцентилями Me [25%; 75%]; t-тест

Рисунок 25

Сравнительный анализ уровня NT-proBNP (пг/мл) в околоплодных водах плода-реципиента при ФФТС

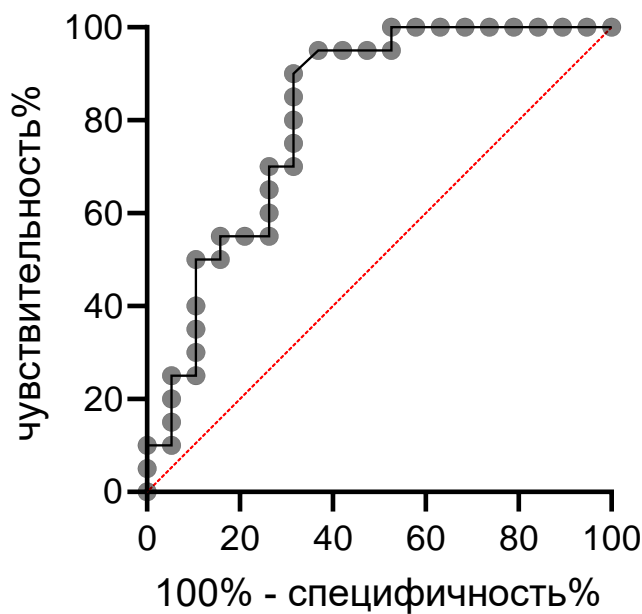


Также в ходе исследования была изучена роль уровня NT-proBNP в околоплодных водах плода-реципиента в качестве диагностического маркера врожденных пороков сердца и кардиомиопатии новорожденных. Была выявлена статистически значимая корреляция данного параметра в развитии сердечно-сосудистой патологии детей в раннем неонатальном периоде (рис.

26). Площадь под кривой составила 81,18%, чувствительность – 70%, специфичность – 73,68% при пороге отсечки 6855 пг/мл.

Рисунок 26

ROC кривая предикции сердечно-сосудистой патологии новорожденного по NTproBNP



3.5 Оценка предоперационных эхографических показателей в качестве прогноза антенатальной гибели плода после проведения оперативного внутриутробного лечения

Проведен ретроспективный анализ 135 беременностей, осложненных ФФТС, которым в антенатальном периоде проведена фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты. Разделение на группы выполнялось в зависимости от исхода операции: выживаемость одного, обоих или ни одного из плодов. При анализе данных статистически достоверных различий в сроке выполнения операции, возрасте беременной, а также в стадии ФФТС выявлено не было. Сравнение сроков антенатальной послеоперационной гибели плодов в группах не показало значительных

различий. Обращает внимание, что антенатальная гибель плодов во всех группах происходила наиболее часто в течение первой недели после ФЛКА. Сроки родоразрешения были самыми ранними в группе с антенатальной гибелью обоих плодов; при внутриутробной гибели одного из плодов диапазон этих сроков был очень широк в связи с тем, что в отсутствии осложнений беременность могла быть пролонгирована до доношенного срока, медиана срока родоразрешения монохориальной двойни, осложненной ФФТС, составила 32,1 недели (Таблица 15).

Таблица 15

Выживаемость плодов после проведения ФЛКА

Характеристика	Оба живы N=76	Антенатальная гибель одного из плодов		Антенатальная гибель обоих плодов N=12	p-value
		Донор N=26	Реципиент N=21		
Срок выполнения ФЛКА*	21,65 (19,15-23,2)	20,7 (18,9- 21,7)	21,4 (19,3- 23,9)	21,05 (19,15- 22,25)	0,2181
Возраст матери**	30,08±4,695	31,96± 5,710	30,0± 5,367	30,08±4,400	0,3885
Стадии ФФТС					
I	10 (13,2%)	2 (7,7%)	2 (9,5%)	1 (8,3%)	0,8549
II	50 (65,8%)	16 (61,5%)	8 (38,1%)	4 (33,3%)	0,0380
III	13 (17,1%)	7 (26,9%)	9 (42,9%)	5 (41,7%)	0,0622
IV	3 (3,9%)	1 (3,8)	2 (9,5%)	2 (16,7%)	0,2950
Интервал антенатальной гибели после ФЛКА					

24ч – 7 дней	-	22 (84,6%)	24 (92,3%)	9 (75%)	0,3502
> 7 дней	-	1 (3,85%)	2 (7,69%)	1 (8,3%)	0,8035
Срок родоразрешения*	32,14 (29,6- 34,5)	33,8 (30,2- 38,0)	30,2 (28,1- 37,5)	21,2 (21,0- 23,0)	<0,0001

Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

*Данные представлены медианой и перцентилиями Me [25%; 75%]; ANOVA

** Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, ANOVA

С целью изучения рисков антенатальной гибели плодов после проведения ФЛКА было проанализировано 123 беременных, из них 76 составили контрольную группу с двумя живыми плодами, 26 – с антенатальной гибелью плода-донора и 21 – с антенатальной гибелью плода-реципиента (Таблица 16). 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.

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
МСС в СМА >1,5 МоМ плода-реципиента**	1 (1,36%)	0	1 (4,76%)	0,4134
Кардиомегалия плода-донора**	2 (2,6%)	4 (15,4%)	1 (4,76%)	0,0520
Кардиомегалия плода-реципиента**	17 (22,4%)	4 (15,4%)	16 (76,2%)	<0,0001
Нулевой/реверсный диастолический	3 (3,9%)	17 (65,4%)	3 (14,3%)	<0,0001

кровоток в артерии пуповины плода-донора**				
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-донора**	1 (1,36%)	2 (7,7%)	0	0,1392
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

*Данные представлены медианой и перцентилями Me [25%; 75%]; ANOVA

**Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

3.6 Сравнительная оценка эффективности хирургических методов лечения ФФТС

Всем пациенткам с монохориальной многоплодной беременностью, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом, было проведено внутриутробное оперативное лечение. 1а подгруппу составили 29 пациенток, которым была проведена селективная лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты в 2019г. В 1б группу вошли 23 пациентки, которым проведена лазерная коагуляция анастомозов методом Соломон в 2019-2020 гг.

Изучая особенности пациенток, включенных в исследование, не было выявлено статистически значимых различий между группами: срок

выполнения ФЛКА, расположение плаценты, стадия ФФТС, а также сроки родоразрешения в группах были сопоставимы между собой (Таблица 17).

Таблица 17

Общая характеристика групп

Характеристика	1А группа N=29	1Б группа N=23	p-value
Срок выполнения операции, недель*	20.7±2.262	21.2±2.801	0.4990
Локализация плаценты			
Передняя стенка**	15 (51.72%)	13 (59.09%)	0.7770
Задняя стенка**	14 (48.28%)	9 (40.91%)	0.7770
Стадия ФФТС (R.Quintero)			
1**	2 (6,9%0	3 (13,04%)	0,6443
2**	13 (44,83%)	11 (47,83%)	>0,9999
3**	12 (41,38%)	7 (30,43%)	0,5635
4**	2 (6,9%)	2 (8,7%)	>0,9999
Интервал между ФЛКА и родоразрешением*	10,52±5,322	10,3±6,197	0,6542
Срок родоразрешения, недель*	31,27±4,663	32,41±4,288	0,3743

* Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, тест Манна-Уитни

**Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

При изучении двух оперативных методов лечения ФФТС (Таблица 18) 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-

полициемии и рецидива ФФТС в послеоперационном периоде, что обусловлено «переводом» монохориальной плаценты в дихориальную.

Таблица 18

Послеоперационные осложнения пациенток исследуемых групп

Характеристика	1а группа	1б группа	p-value
Общая перинатальная выживаемость	24 (82,76%)	20 (86,96%)	>0,9999
Выживаемость обоих плодов	14 (48,28%)	17 (77,27%)	0,0461
Преждевременное излитие околоплодных вод	1 (3,45%)	0	>0,9999
Самопроизвольный выкидыш	1 (3,45%)	2 (8,7%)	0,5775
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1 (3,45%)	0	>0,9999
Септостомия	0	1 (4,35%)	0,4423
Расслоение плодных оболочек	2 (6,9%)	0	0,4970
Синдром анемии-полициемии	1 (3,45%)	0	>0,9999
Рецидив ФФТС	4 (13,79%)	0	0,1204

Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

Изучение перинатальных исходов у пациенток исследуемых групп не показало статистически значимых различий (Таблица 19). Пребывание новорожденных в отделении реанимации была сопоставима в обеих группах. Неонатальная заболеваемость и смертность в группах достоверно не различалась, $p > 0,9999$. Однако, было отмечено, что при выполнении техники Соломон не выявлено ни одного случая тяжелого поражения ЦНС и сепсиса, а острое повреждение почек было диагностировано в 2 раза реже.

Перинатальные исходы у обследованных

Характеристика	1а группа (стандартная тех)	1б группа (Соломон)	p-value
ОРИТН, дни	6 (2-10)	6,5 (3,7-13,5)	0,3430
Выписка, сутки	33,5 (14-43,25)	34,5 (10,75-44,25)	0,8020
Неонатальная смертность	2 (5,26%)	1 (2,86%)	>0,9999
Бронхолегочная дисплазия	5 (13,16%)	5 (14,29%)	>0,9999
Поражения ЦНС	2 (5,26%)	0	0,4939
НЭЖ	2 (5,26%)	3 (8,57%)	0,6658
Острое повреждение почек	4 (10,53%)	2 (5,71%)	0,6757
Сепсис	1 (2,63%)	0	>0,9999

Проведенный нами сравнительный анализ различных методов оперативного лечения ФФТС показал, что при выполнении техники Соломон снижается количество ранних и отдаленных послеоперационных осложнений, но перинатальная заболеваемость и смертность при этом не изменяются.

3.7 Метаболомный профиль околоплодных вод в диагностике кардиомиопатии плода при ФФТС

При ФФТС кардиомиопатия плода-реципиента может быть диагностирована в 70% случаев [62]. Не исключено, что важным звеном в патогенезе данного состояния могут быть нарушения процессов энергетического обмена в миокарде. Следовательно, изучение метаболических процессов в сердечной мышце и других биологических материалах может стать новым направлением в разработке подходов к внутриутробному фармакологическому лечению кардиомиопатии плода.

Для поддержания ионного гомеостаза, базально-обменных процессов, а также сократительной способности миокарда, в сердце происходит постоянная выработка АТФ. В норме АТФ, потребляемая кардиомиоцитами, образуется в результате окислительного фосфорилирования, гликолиза и в цикле трикарбоновых кислот. При метаболизме жирных кислот вырабатывается 70-90% АТФ, необходимых сердечной мышце. Хорошо известно, что при кардиомиопатии снижается обмен жирных кислот с формированием метаболического сдвига в сторону выработки АТФ из глюкозы. Такое метаболическое ремоделирование считается наиболее благоприятным, поскольку сердечная недостаточность ассоциируется с гипоксией, а выработка АТФ при потреблении глюкозы на атом кислорода более эффективна по сравнению с жирными кислотами.

Исследователями были получены данные, указывающие на то, что уровень АТФ у взрослых людей с сердечной недостаточностью на 30% ниже по сравнению со здоровыми людьми [110]. В связи с этим было выдвинуто предположение о том, что при кардиомиопатии плода-реципиента с ФФТС уже в антенатальном периоде происходят метаболические нарушения, отражающие степень поражения кардиомиоцитов [89].

Метаболом – полная совокупность низкомолекулярных химических соединений, которые можно обнаружить в биологическом образце. Низкомолекулярные метаболиты, входящие в состав конкретного метаболома представляют собой совокупность эндогенного и экзогенного метаболома. В состав метаболома околоплодных вод входит большое количество низкомолекулярных органических соединений, таких как метаболиты гликолиза, кетоновые тела, жирные кислоты и их производные, аминокислоты, некоторые спирты и органические кислоты, а также метаболиты бактериального происхождения.

При сравнительном анализе амниотической жидкости плодов-реципиентов с кардиомиопатией и без неё, полученной в ходе ФЛКА, было

определено 10 органических кислот, представленных в Таблице 20, которые имели статистически значимую разницу в уровнях.

Таблица 20

Сравнение содержания органических кислот в околоплодных водах плода-реципиента при проведении фетоскопии

Органическая кислота	Плод-реципиент с кардиомиопатией	Плод-реципиент без кардиомиопатии	p-value
Яблочная кислота	2,9 (2,6; 3,2)	3,7e (3,1; 4,1)	0,02
3-гидрокси-бутират	0,5 (0,39 ; 0,59)	0,65 (0,53; 0,75)	0,002
2-метил-цитрат	6,5 (4,4; 8,3)	9,7 (7; 1,2)	0,01
Пропионил глицин	0,01 (0,0025; 0,032)	0,03 (0,015; 0,041)	0,03
2-гидрокси-бутират	4,6 (3,6; 5,2)	5,7 (5; 7)	0,001
3-гидрокси-бутират	4,2 (3,6; 5,5)	6,5 (5; 7,9)	0,001
N-ацетил-L-тирозин	0 (0;0)	0,0025 (0; 0,0062)	0,02
2-кетоглутаровая кислота	4,3 (3,2;4,9)	3,2 (9,2; 4,6)	0,02
Глутаконовая кислота	4,2 (2,8; 5)	5,1 (4,3; 5,5)	0,01
Глутаровая кислота	0 (0; 0,01)	0,012 (0; 0,041)	0,005

При анализе метаболомного профиля обращает на себя внимание, что у плодов-реципиентов с кардиомиопатией обнаруживается большее количество восстановленных кислот (гидроксикислот) и меньшее количество окисленных кислот (оксокислот), что указывает на возможную хроническую внутриутробную гипоксию плода.

При сравнении метаболомного состава околоплодных вод в группах при проведении фетоскопии и при родоразрешении были выявлены статистически значимые различия концентраций яблочной кислоты, 2-гидроксибутирата, а также ряда других соединений, представленных в Таблице 21.

**Сравнение содержания органических кислот в околоплодных водах
плода-реципиента при родоразрешении**

Органическая кислота	Плод-реципиент с кардиомиопатией	Плод-реципиент без кардиомиопатии	p-value
Яблочная кислота	3,6 (2,3; 3,8)	5,4 (4,3; 6,7)	0,02
N-ацетил-аспартат	0,37 (0,21; 0,59)	0,9 (0,7; 0,93)	0,03
2-оксо-адипиновая кислота	1,7 (1,5; 1,9)	3,1 (2,6; 3,6)	0,008
2-гидрокси-бутират	3,9 (3,4; 4,3)	5,2 (4,4; 5,5)	0,02
3-гидрокси-3-метилглутаровая кислота	1 (0,8; 1,2)	1,4 (1,3; 1,5)	0,04
N-изовалериалил-глицина	0 (0; 0)	0,01 (0,0037; 0,011)	0,04
2-гидрокси-глутарат	5,6 (2,9; 7)	1,3 (1,2; 1,6)	0,008
3-гидрокси-глутарат	0,38 (0,19; 0,61)	1,3 (1; 1,6)	0,006
2-гидрокси-изовалериановая кислота	1,9 (1,8; 3,2)	3,4 (2,9; 3,7)	0,04

2-гидроксибутират образуется в качестве побочного продукта в катаболизме аминокислот. Сдвиг в скорости синтеза таких аминокислот как глутатион, может отражаться в увеличении содержания 2-гидроксибутирата, который является ранним маркером нарушения регуляции глюкозы, процессов гликолиза и возникает в результате окислительного стресса.

При родоразрешении концентрация 2-гидроксибутирата в группе плодов с кардиомиопатией увеличивается, что может быть обусловлено восстановлением естественных метаболических путей выработки АТФ.

При изучении концентрации яблочной кислоты выявлена ее более низкая концентрация в группе плодов с кардиомиопатией, которая увеличивается к моменту родоразрешения.

Сравнительный анализ биохимического состава околоплодных вод при родоразрешении плода-реципиента и плода из неосложненной монохориальной беременности выявил значимое различие в уровне 29 органических кислот, включая яблочную кислоту, N-ацетил-аспартат, 2-оксоадипиновую кислоту (Таблица 22).

Таблица 22

Сравнение содержания органических кислот в околоплодных водах плода-реципиента и здорового плода при родоразрешении

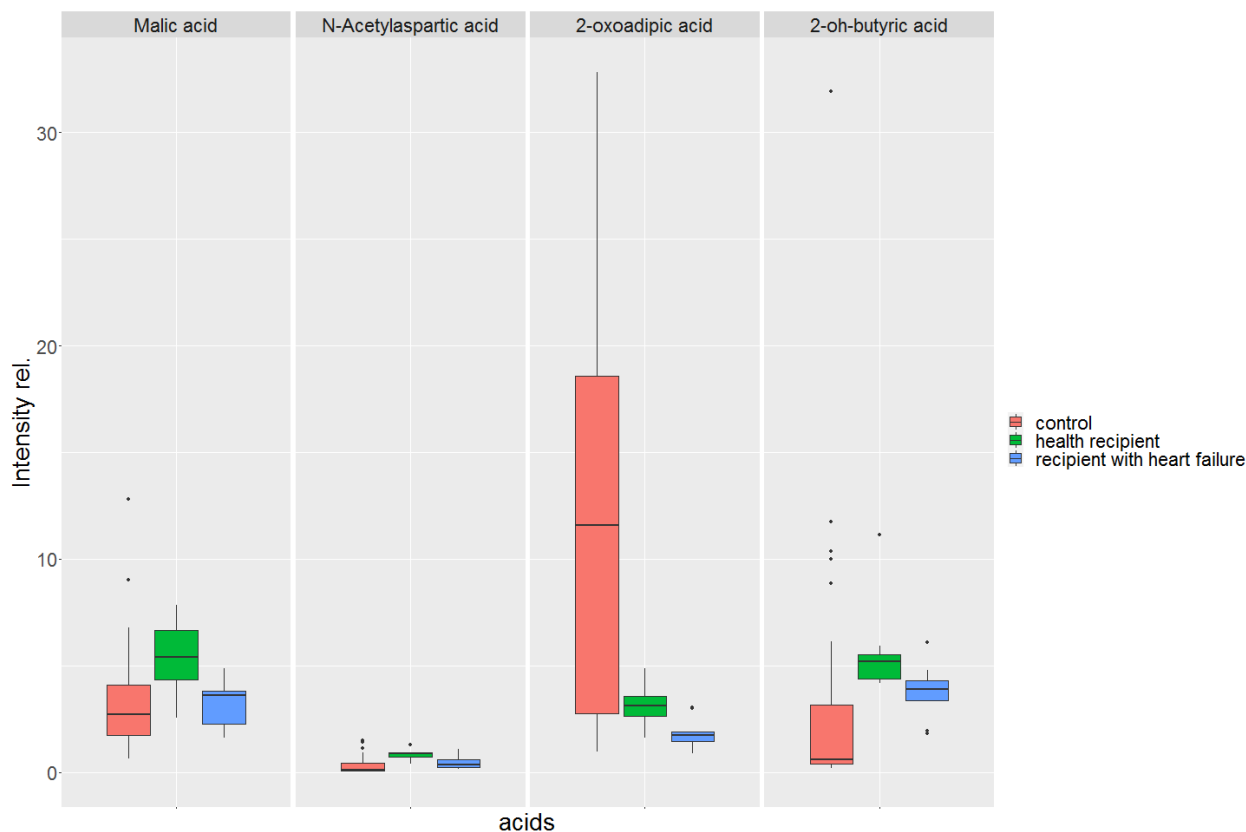
Органическая кислота	Плод из неосложненной монохориальной двойни	Плод – реципиент	p-value
Гликолевая кислота	7,4 (1,1; 2,1)	4,5 (3,6; 1,1)	0,002
Яблочная кислота	2,7 (1,7; 4,1)	5,4 (4,3; 6,7)	0,005
Фумаровая кислота	5,2 (3,8; 1)	2,4 (2,2; 4,1)	0,008
N-ацетил-аспартат	0,12 (0,062; 0,43)	0,9 (0,7; 0,93)	<0,001
2-оксоадипиновая кислота	1,2 (2,7; 1,9)	3,1 (2,6; 3,6)	0,019
2-метилцитрат	6,1 (2,4; 1,3)	1,5 (9,2; 1,9)	0,002
Бутановая кислота	0,59 (0,4; 3,2)	5,2 (4,4; 5,5)	0,002
Оксопролин	4,2 (2,9; 6,2)	1,3 (1,1; 1,5)	<0,001
Гомогентизиновая кислота	1,3 (0,74; 1,9)	0,64 (0,62; 0,66)	<0,001
N-ацетил-L-тирозин	0,025 (0,01; 0,094)	0,005 (0; 0,016)	0,009
Изовалериановая кислота	0,015 (0,01; 0,025)	0,01 (0,01; 0,01)	0,005
4-гидрокси-фенилуксусная кислота	3,6 (0,85; 8,3)	0,7 (0,58; 0,77)	0,002

2-гидрокси-фенилуксусная кислота	0,025 (0; 0,075)	0 (0; 0)	0,002
Себациновая кислота	0,35 (0; 0,94)	0 (0; 0)	<0,001
Пировиноградная кислота	3,1 (3,7; 8)	1,2 (6,9; 1,4)	0,005
2-кетоглутаровая кислота	1,7 (0; 2,8)	0 (0; 0)	0,01
Лимонная кислота	5,3 (3,6; 8,8)	9 (6,6; 1,5)	0,04
Оротовая кислота	3,9 (0,96; 6,2)	0,89 (0,83; 1,3)	0,01
Молочная кислота	2,8 (9,3; 1,10)	8,8 (7,3 ;9,6)	<0,001
2-гидрокси-глутаровая кислота	6,6 (4,3; 1,3)	1,3(1,2; 1,6)	0,03
Янтарная кислота	4,1 (3; 5,7)	8 (6,6; 8,9)	0,001
Метилмалоновая кислота	0,38 (0; 0,9)	0 (0; 0)	0,002
Глутаминовая кислота	1,7 (6,6; 2,5)	6 (5,3; 6,5)	0,01
3-метил-2-оксвалериановая кислота	2,4 (1,1; 3,6)	1,1 (0,82; 1,2)	0,005
4-гидрокси-фенилпируват	4,5 (4,7; 1000)	1,5 (1,3; 1,6)	0,001
4-метил-2-оксвалериановая кислота	5,4 (4,3; 8)	0 (0; 0)	<0,001
3-метил-кротонил глицин	2,4 (0,0087; 3,6)	0 (0; 0.0025)	0,001
2-гидрокси-3-метилпентановая кислота	6,9 (1,1; 14,0)	0,21 (0,14; 0,34)	<0,001
2-гидрокси-изокапроновая кислота	1,4 (0,019; 2,1)	0 (0; 0)	<0,001

Изучение концентрации органических кислот при родоразрешении монохориальной многоплодной беременности показало, что у плодов-реципиентов без эхографических признаков кардиомиопатии была

статистически значимо выше концентрация яблочной кислоты и 2-оксибутирата в сравнении с другими подгруппами. В контрольной группе наблюдалась наиболее высокая концентрация 2-оксоадипиновой кислоты, в то время как у плодов-реципиентов с кардиомиопатией она была значительно ниже. 2-оксиадипиновая кислота является продуктом окисления лизина, который происходит в митохондриях. Учитывая, что при кардиомиопатии концентрация 2-оксиадипиновой кислоты наиболее низкая (Рисунок 27), можно выдвинуть предположение о том, что при ремоделировании миокарда плода-реципиента происходит разрушение митохондрий. Эти изменения позволяют предполагать патогенетический каскад изменений при кардиомиопатии плода-реципиента, которые могут в дальнейшем стать ключевой мишенью в подборе патогенетической терапии кардиомиопатии плода.

Диаграмма концентрации органических кислот околоплодных вод при родоразрешении плода-реципиента с кардиомиопатией, без кардиомиопатии и группы контроля



Сниженное количество субериновой и себаценовой кислот (побочный продукт окисления жиров) указывает на общее снижение катаболизма жиров в качестве источника энергии. Данный процесс наблюдается при сердечной недостаточности плодов и взрослых людей.

Повышенная концентрация 5-оксопролина, который неэнзиматически образуется из глутамата, отражает избыточную концентрацию последнего. При низком содержании кетокислот это приводит к избыточному содержанию аммиака у плода-реципиента, который поглощается в процессе аминирования кетокислот с образованием аминокислот:

- альфа-кетоглутарат — глутамат
- 4-метил-2-оксвалериановая кислота (кетолейцин) - лейцин
- 3-метил-2-оксвалериановая кислота (кетоизолейцин) - изолейцин

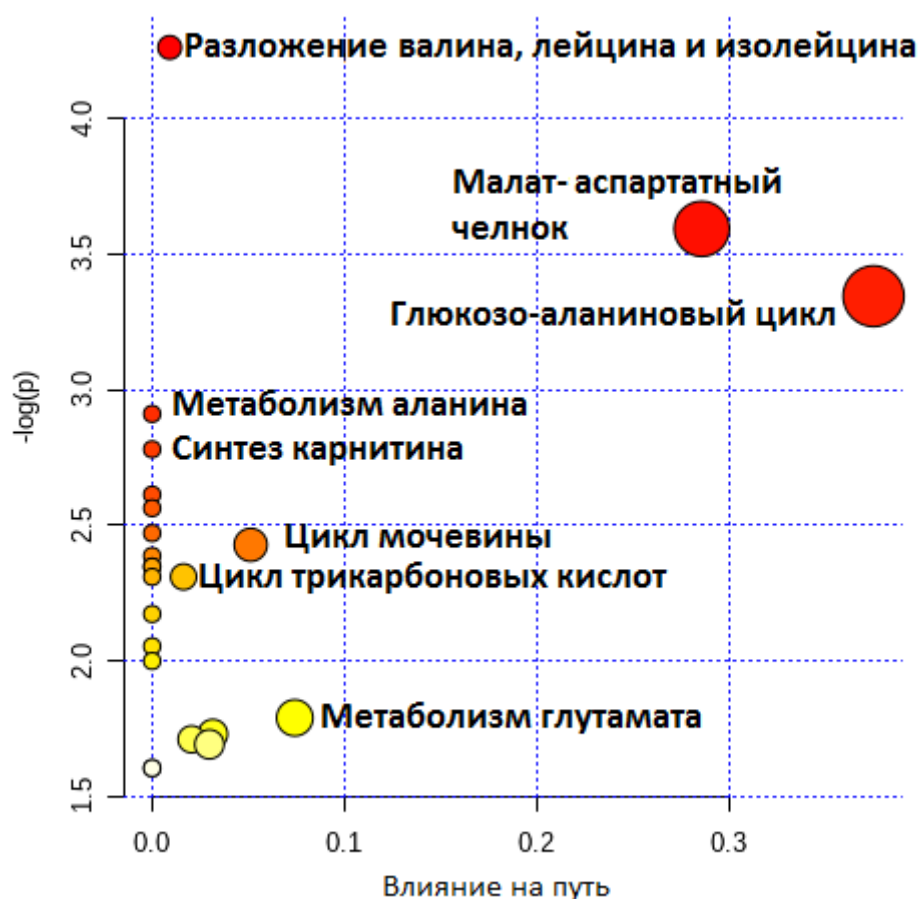
2-гидроксиизокапроновая кислота (лейциновая кислота) полностью отсутствует у плода-реципиента, что ещё раз подтверждает тот факт, что избыток кетокислот связан не только с избытком восстановительных эквивалентов (в результате недостатка кислорода), но и с избытком продуктов азотистого обмена (аммиака).

Повышенное количество пирувата свидетельствует об интенсификации гликолиза, что, в сочетании с чрезвычайно высоким уровнем лактата (в 40 раз превышает количество у контрольной группы), может указывать на гипоксию плода-реципиента и недостаточность процессов глюконеогенеза. Это также отражается и на продуктах цикла Кребса.

Отсутствие фиксируемого альфа-кетоглутората, сниженное количество оротовой кислоты, кетоизолейцина (3-метил-2-оксовалериановая кислота), кетолейцина (4-метил-2-оксовалериановая кислота), 2-оксоадипиновой кислоты у плодов-реципиентов с кардиомиопатией указывает на снижение общего уровня кетокислот, что может свидетельствовать об избытке восстановительных эквивалентов (НАДН+Н⁺, ФАДН₂). Данная гипотеза подтверждается также высоким содержанием малата (яблочной кислоты), как формы транспортировки восстановительных эквивалентов.

Сукцинатдегидрогеназный комплекс митохондрий оказывается перегружен из-за недостатка кислорода, о чем свидетельствует избыток сукцината и сниженное количество фумарата в амниотической жидкости плода-реципиента (Рис. 28).

Результат анализа метаболических путей органических кислот со статистически значимой разницей в амниотической жидкости, полученной во время фетоскопии и во время родов для плода-реципиента



Анализ изменения профиля амниотической жидкости в ходе беременности у плода-реципиента с и без сердечной недостаточности показал, что у плодов без кардиомиопатии значительно изменяются уровни 11 кислот, а при наличии – 4 (Таблицы 23 и 24)

**Динамика изменений концентрации органических кислот в
околоплодных водах плода-реципиента без кардиомиопатии во время
фетоскопии и при родоразрешении**

Органическая кислота	ФЛКА	Родоразрешение	p_value
Яблочная кислота	3,3 (3,1; 4,1)	5,4 (4,3; 6,7)	0,03
N-ацетил-аспартат	0,28(0,19; 0,36)	0,9 (0,7; 0,93)	0,002
3-гидрокси-3-метилглутарат	0,95 (0,9; 1)	1,4 (1,3; 1,5)	0,005
Оксопролин	1,9 (1,6; 2,1)	1,3 (1,1; 1,5)	0,02
3-метил-глутаконовая кислота	0,12 (0,085; 0,17)	0,52 (0,29; 0,7)	0,04
N-изовалериалил-глицин	0 (0; 0)	0,01 (0,0037; 0,011)	0,01
2-кетоглутаровая кислота	1,7 (0; 4,0)	0 (0; 0)	0,04
2-гидрокси-глутарат	4,3 (3,9; 7,3)	1,3 (1,2; 1,6)	0,006
3-гидрокси-глутарат	0,28 (0,24; 0,55)	1,3 (1; 1,6)	0,006
Янтарная кислота	4,3 (2,9; 5,7)	8 (6,6; 8,9)	0,01

4-метил-2-оксо- валериановая кислота (кетолейцин)	3 (2,8; 4,1)	0 (0; 0)	0,006
--	--------------	----------	--------------

Таблица 24

**Динамика изменений концентрации органических кислот в
околоплодных водах плода-реципиента с кардиомиопатией во время
фетоскопии и при родоразрешении**

Органическая кислота	ФЛКА	Родоразрешение	P-value
Оксопролин	2,2 (1,9; 2,3)	1,3 (1,2; 1,8)	0,003
2-кетоглутаровая кислота	4,1 (2,3;5,9)	0 (0; 0,43)	0,006
Глутаконовая кислота	3,7 (0,23; 4,5)	5,3 (4,3; 6,7)	0,03
4-метил-2-оксо- валериановая кислота (кетолейцин)	2,7 (2,4; 3,2)	0,3 (0; 1,8)	0,006

Анализируя результаты Таблиц 23 и 24, можно заметить, что при проведении фетоскопии наибольшие изменения в биохимическом отношении произошли у плодов-реципиентов без кардиомиопатии. Это может быть обусловлено тем, что плоды-реципиенты, имеющие сердечную недостаточность, компенсировали негативное воздействие фето-фетального трансфузионного синдрома за счёт морфофизиологических механизмов (гипертрофия миокарда, кардиомегалия), в то время как морфологически здоровые плоды-реципиенты имели более пагубное влияние биохимических

факторов и компенсировали развитие кардиомиопатии за счёт биохимических механизмов.

Изучение содержания органических кислот в околоплодных водах плода-реципиента с кардиомиопатией показало, что при снижении концентрации N-ацетил-аспартата, молочной кислоты, 2-гидроксиглутаровой, 3-гидроксиглутаровой и глутаровой кислот, а также высокой концентрации яблочной и 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислот, происходит ремоделирование миокарда до такой степени, что даже при успешно выполненной фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты признаки кардиомиопатии у новорожденного сохраняются (Таблица 25).

Таблица 25

Диагностическая значимость органических кислот в прогнозировании течения кардиомиопатии плода-реципиента

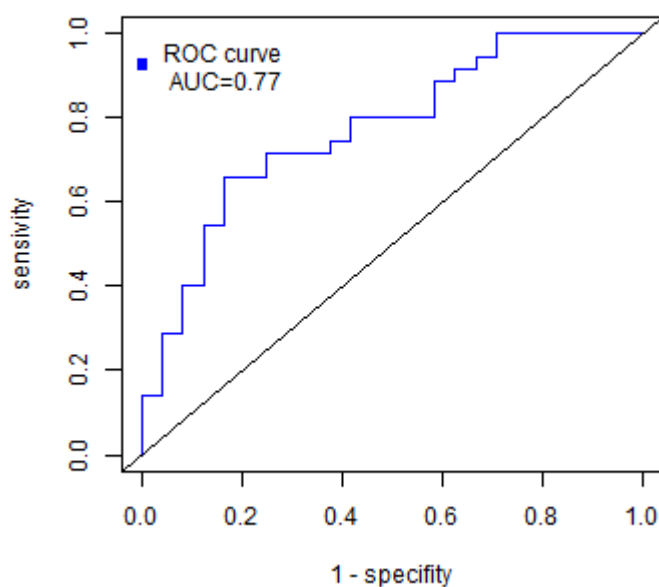
Органическая кислота	Наличие признаков кардиомиопатии у новорожденного	Отсутствие признаков кардиомиопатии у новорожденного	P-value
Яблочная кислота	3,4 (2,9; 3,7)	3,9 (3,2; 5)	0,04
N-ацетиласпартат	0,28(0,18; 0,42)	0,58 (0,32; 0,78)	0,02
Малоновая кислота	9,4 (4,9; 19)	1,8 (1,2; 2,4)	0,03
2-гидроксибутират	4 (3,1; 5)	5,3 (4,3; 6,9)	0,005
3-гидрокси-3-метилглутарат	0,97 (0,92; 1,1)	1,3 (0,99; 1,5)	0,02
Гомогентизиновая кислота	0,57 (0,54; 0,61)	0,65 (0,6; 0,7)	0,002
Молочная кислота	5,7 (4,2; 6,1)	7,6 (5,2; 9,9)	0,02
2-гидрокси-глутарат	5,7 (3,3; 6,6)	9,2 (4,5; 13,0)	0,01
3-гидрокси-глутарат	0,36 (0,18; 0,41)	0,73 (0,27; 1,1)	0,01
Янтарная кислота	4 (2,4; 6,5)	6,3 (4,8; 8,5)	0,02

3-метил-2-оксо-валериановая кислота (кетоизолейцин)	0,4 (0,26; 0,58)	0,73 (0,44; 1,1)	0.009
Глутаровая кислота	0 (0; 0,0088)	0,015 (0+0,05)	0.04

На основании полученных данных по концентрации органических кислот (2-кетоглутарата и 3-гидроксibuтирата) в околоплодных водах плода-реципиента была разработана модель логистической регрессии, позволяющая прогнозировать риск развития кардиомиопатии плода-реципиента при проведении ФЛКА. ROC-кривая, характеризующая разработанную модель приведена на Рисунке 29.

Рисунок 29

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



Указанные органические кислоты подтвердили свою значимость как потенциальные маркеры диагностики кардиомиопатии плодов при монохориальном многоплодии осложненном ФФТС. Проведенное исследование динамики изменения метаболомного профиля околоплодных вод во время фетоскопии и при родоразрешении показало свою диагностическую эффективность и возможность использования предложенной панели органических кислот с целью своевременной оценки степени тяжести кардиомиопатии плода и новорожденного.

3.8 Клиническая характеристика новорожденных

Состояние здоровья новорожденных

В таблице 26 представлено состояние здоровья 382 новорожденных в группах наблюдения. При изучении масса-ростовых показателей было выявлено статистически значимые различия, что обусловлено 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 26

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

* Данные представлены как среднее ±стандартное отклонение, t-test

** Данные представлены медианой и перцентилиями Me [25%; 75%]; t-тест

Заболеваемость новорожденных при монохориальном многоплодии представлена в Таблице 27. Здоровые дети наблюдались достоверно чаще в группе сравнения, что обусловлено сроком их родоразрешения. Обращает

внимание высокая частота заболеваемости бронхолегочной системы в основной группе, что главным образом связано со степенью недоношенности. Респираторный дистресс-синдром, врожденная пневмония, бронхолегочная дисплазия достоверно чаще встречались в 1 группе, транзиторное тахипноэ новорожденных – во 2 группе.

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 из основной группы.

Среди инфекционных осложнений неонатальный сепсис был диагностирован только 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, $p = 0,0553$.

Острое повреждение почек было диагностировано только у новорожденных, перенесших ФФТС. Частота данного осложнения в данной группе составила 12,37% и была достоверно выше в сравнении с новорожденными из неосложненной монохориальной двойни.

Ретинопатия новорожденных значительно чаще встречалась в 1 группе - 19,35% в сравнении со 2 группой – 7,14, $p=0,0003$.

При изучении системы кровотока новорожденных было выявлено, что анемия достоверно чаще была диагностирована в основной группе - 37,63%, $p=0,0011$. Переливание эритроцитарной массы потребовалось в 35,8% в основной группе и в 11,9% в группе сравнения. Частота возникновения полицитемии в группах статистически не различалась, 4,84% и 3,57% соответственно, $p=0,6143$. Во всех случаях полицитемии новорожденным была проведена частичная обменная трансфузия. Гипербилирубинемия достоверно чаще была выявлена в основной группе, 40,32% и 20,92% соответственно с группой сравнения, $p<0,0001$.

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. Малые аномалии развития сердца (МАРС) включали межпредсердные сообщения, аорто-легочные коллатерали, открытое овальное окно, неполную блокаду пучка Гиса. Межгрупповой анализ не показал статистически значимых различий в частоте развития МАРС у новорожденных 1 и 2 групп, 19,89% и 20,92% соответственно, $p=0,8990$.

Структура заболеваемости новорожденных

Заболевания	1 группа	2 группа	p-value
Здоровые дети	24 (12,9%)	61 (31,12%)	<0,0001
Респираторный дистресс-синдром	91 (48,92%)	25 (12,76%)	<0,0001
Врожденная пневмония	108 (58,06%)	33 (16,84)	<0,0001
Транзиторное тахипноэ новорожденных	18 (9,68%)	35 (17,86%)	0,0259
Бронхолегочная дисплазия	24 (12,9%)	5 (2,55%)	0,0001
Сепсис	6 (3,23%)	0	0,0128
ВЖК I-II степени	38 (20,43%)	21 (10,71%)	0,0105
ВЖК III-IV степени	15 (8,06%)	0	<0,0001
Перивентрикулярная лейкомаляция	19 (10,22%)	0	<0,0001
Церебральная ишемия	31 (16,67%)	7 (3,57%)	<0,0001
Неонатальные судороги	16 (8,6%)	0	<0,0001
Синдром угнетения ЦНС	38 (20,43%)	26 (13,27%)	0,0745
Синдром возбуждения ЦНС	5 (2,69%)	2 (1,02%)	0,2732
ДВС-синдром	42 (22,58%)	8 (4,08%)	<0,0001
Анемия	70 (37,63%)	43 (21,94%)	0,0011
Полицитемия	9 (4,84%)	7 (3,57%)	0,6143
Гипербилирубинемия	75 (40,32%)	41 (20,92%)	<0,0001

Внутриутробный перитонит	5 (2,69%)	0	0,0266
Некротизирующий энтероколит	20 (10,75%)	3 (1,53%)	0,0001
Кишечная непроходимость	4 (2,15%)	0	0,0553
Повреждение почек	23 (12,37%)	0	<0,0001
Ишемические повреждения конечностей	2 (1,08%)	0	0,2364
Недостаточность кровообращения	35 (18,82%)	16 (8,16%)	0,0025
Дефект межжелудочковой перегородки	33 (17,74%)	17 (8,67%)	0,0098
Гипертрофия миокарда	35 (18,82%)	0	<0,0001
Кардиомегалия	11 (5,91%)	0	0,0003
МАРС	37 (19,89%)	41 (20,92%)	0,8990
Ретинопатия	36 (19,35%)	14 (7,14%)	0,0003

Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

Длительность пребывания новорожденных в неонатальных отделениях представлена в Таблице 28. Анализ раннего неонатального периода 186 детей с ФФТС и 197 с нормально протекающей беременностью показал достоверно значимое различие в пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных: 92,82% и 54,31% соответственно, $p < 0,0001$. Время нахождения детей в неонатальных отделениях была достоверно выше в основной группе, что обусловлено степенью недоношенности и высокой заболеваемостью.

Длительность пребывания новорожденных в неонатальных отделениях

Показатели	1 группа	2 группа	p-value
ОРИТН, дни	11,99±15,32	5,385±10,57	<0,0001
ОПН, дни	29,96±24,87	19,35±25,23	0,0022
ОФН, дни	4,455±0,6876	5,106±1,590	0,1866
Выписка, сутки	36,59±31,62	19,73±27,43	<0,0001

Данные представлены как среднее ±стандартное отклонение, Wilcoxon–Mann–Whitney test

Заболеваемость новорожденных основной группы была изучена в зависимости от их принадлежности во внутриутробном периоде (Таблица 29). 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.

Заболеваемость новорожденных при ФФТС

Показатели	Реципиент N=101	Донор N=85	p-value
Бронхолегочная дисплазия	9 (8,91%)	15 (17,65%)	0,0838
Поражения ЦНС	14 (13,86%)	3 (3,53%)	0,0198
Кардиомиопатия	44 (43,56%)	17 (20,0%)	0,0009
Ретинопатия	21 (20,79%)	15 (17,65%)	0,7100

НЭК	11 (10,89%)	9 (10,59%)	>0,9999
Кишечная непроходимость	4 (3,96%)	0	0,1265
Ишемические повреждения конечностей	2 (1,98%)	0	0,5010
Острое повреждение почек	12 (11,88%)	11 (12,94%)	0,8274
Сепсис	4 (3,96%)	2 (2,35%)	0,6895

Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

Особое внимание мы уделили изучению сердечно-сосудистой системы новорожденных при ФФТС (Таблица 30). Было обследовано 88 новорожденных-реципиентов и 85 – доноров. При анализе данных эхокардиографии новорожденных выявлено, что стеноз легочной артерии и гипертрофия миокарда достоверно чаще были диагностированы у плода-реципиента, а поражение выносящего тракта левого желудочка у плода-донора. Малые аномалии развития сердца (МАРС) были зафиксированы у 26,14% новорожденных–реципиентов и у 16,47% новорожденных–доноров. К МАРС были отнесены множественные межпредсердные сообщения, аорто-легочные коллатерали, открытое овальное окно, открытый артериальный проток, неполная блокада пучка Гиса. Тампонада сердца была диагностирована только у доноров. Частота недостаточности кровообращения, кардиомегалии, недостаточности АВ клапанов, дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) в группах статистически значимо не отличались.

Заболееваемость сердечно-сосудистой системы новорожденных при ФФТС

Заболевания	реципиент	донор	p-value
Недостаточность кровообращения	20 (22,73%)	14 (16,47%)	0,3419
Гипертрофия миокарда	25 (28,41%)	9 (10,59%)	0,0039
Кардиомегалия	8 (9,09%)	2 (2,35%)	0,0997
Недостаточность атриовентрикулярных клапанов	7 (7,95%)	3 (3,53%)	0,3299
Стеноз легочной артерии	14 (15,91%)	0	<0,0001
Поражение аорты	0	5 (5,88%)	0,0269
Коарктация аорты	0	3 (3,53%)	0,1165
Гипоплазия аорты	0	2 (2,35%)	0,2400
ДМЖП	20 (22,73%)	13 (15,29%)	0,2483
Тампонада сердца	0	3 (3,53%)	0,1165
МАРС	23 (26,14%)	14 (16,47%)	0,1401

Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

При изучении структуры перинатальной смертности при монохориальном многоплодии было выявлено статистически достоверное различие между основной и контрольной группами в антенатальной и ранней неонатальной смертности (таблица 31). При расчете антенатальной смертности при ФФТС не были учтены случаи гибели плода в течение 14 дней после проведения внутриутробного хирургического лечения ФФТС. Несмотря на проведение ФЛКА антенатальная гибель одного из плодов при ФФТС произошла в 4,12%. Ранняя неонатальная смертность была достоверно выше в

основной группе и составила 8,76%, $p < 0,0001$ и статистически не различалась между донором и реципиентом (47% и 53% соответственно). Поздняя неонатальная и постнатальная смертность в группах достоверно не различалась. При анализе поздней неонатальной смертности в основной группе гибель реципиентов произошла на 10 и 13 сутки в результате прогрессирующей сердечной недостаточности и стеноза легочной артерии. Постнатальная гибель новорожденных с ФФТС наблюдалась только у доноров и произошла на 29, 37, 61 и 113 сутки жизни в результате полиорганной недостаточности.

Таблица 31

Смертность при монохориальном многоплодии

Показатели	1 группа	2 группа	p-value
Аntenатальная смертность (с 22 недель – до начала родов)	8 (4,12%)	1 (0,51)	0,0191
Ранняя неонатальная смертность (1-7 сутки жизни)	17 (8,76%)	1 (0,51%)	<0,0001
Поздняя неонатальная смертность (7-28 сутки жизни)	2 (1,03%)	0	0,2443
Постнатальная смертность (с 28 суток – до 1 года)	4 (2,06%)	1 (0,51%)	0,2116

Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современном акушерстве отмечается увеличение частоты наступления многоплодной беременности и вследствие этого увеличения характерных для них осложнений. Фето-фетальный трансфузионный синдром – одно из самых грозных проблем монохориального многоплодия, характеризующееся высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности. При отсутствии внутриутробного лечения общая неонатальная смертность достигает 90%. (1).

Диагностика ФФТС основывается на визуализации классической ультразвуковой картины – маловодия и многоводия плодов. Поиск ранних предикторов ФФТС, еще до клинической манифестации заболевания, является крайне актуальной задачей современного акушерства. Тактика ведения монохориальной беременности может быть более эффективной, при наличии скрининговых маркеров выявления беременности высокого риска. Установлено, что ряд эхографических и биохимических параметров при проведении скрининга I триместра могут быть использованы в качестве ранних маркеров развития ФФТС.

Известно, что причина такого тяжелого осложнения монохориального многоплодия как ФФТС, кроется в особенностях формирования плаценты. Гемодинамический дисбаланс между близнецами приводит к перегрузке объемом сердечно-сосудистой системы одного из плодов и в конечном счете может вызывать развитие тяжелой сердечной недостаточности. Кардиомиопатия плода-реципиента при ФФТС протекает крайне непредсказуемо: в одном случае происходит регресс заболевания после успешного внутриутробного лечения, а в другом – формируются структурные и функциональные аномалии сердца. Нами были тщательно изучены не только особенности анамнеза, антропометрических данных, течения и исхода беременности, методов оперативного лечения ФФТС, но и состояние новорожденных в раннем неонатальном периоде в зависимости от их

принадлежности антенатально. Более того, проведен анализ факторов риска развития ФФТС, детально изучены эхокардиографические параметры кардиомиопатии плода-реципиента, предикторы эффективности оперативного лечения и постоперационной антенатальной гибели плодов.

Поиск молекулярных предикторов заболевания сердечно-сосудистой системы новорожденных, перенесших ФФТС, крайне затруднен в связи с мультифакторным этиологическим каскадом, ведущим к развитию кардиомиопатии. С целью изучения новых биомаркеров патологии сердечно-сосудистой системы плодов мы проанализировали значения NT-proBNP и метаболомного профиля околоплодных вод плода-реципиента. Было изучено влияние концентрации NT-proBNP в околоплодных водах плода-реципиента на сердечно-сосудистую заболеваемость новорожденных. Проанализирован вклад различных метаболитов в развитии кардиомиопатии плода-реципиента.

В данной работе проведен анализ течения и исхода 260 беременностей монохориальным многоплодием. Проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик, течения беременности, исхода родов, а также течения раннего неонатального периода среди всех указанных групп.

При сравнительном анализе пациенток с монохориальным многоплодием было выявлено, что ФФТС достоверно чаще диагностировался у первобеременных женщин в возрасте $30,53 \pm 4,898$ лет с нормальным ИМТ ($25,76 \pm 3,49$ кг/м²). Изучение течения беременности продемонстрировало, что частота раннего токсикоза, умеренной и тяжелой преэклампсии достоверно выше у женщин с нормально протекающей беременностью, в то время как анемия легкой и средней степени тяжести чаще диагностируется при ФФТС.

Распространенность экстрагенитальной патологии значимо не различалась между группами. Достоверные различия в гинекологическом анамнезе получены лишь в отношении частоты наружного генитального эндометриоза и оперативных вмешательств на матке, которые были значимо выше в группе сравнения.

В ходе данного исследования было выявлено, укорочение шейки матки

достоверно чаще диагностируется у пациенток с ФФТС и коррелирует с выраженностью многоводия плода-реципиента. При своевременной коррекции ИЦН (наложение швов на шейку матки или установка акушерского пессария) сроки родоразрешения пациенток основной группы достоверных различий не имели. При анализе литературных данных, учеными были получены данные о повышении риска спонтанных преждевременных родов после проведения фетоскопии в отсутствии лечения ИЦН [82,111]. В то же время не было выявлено четкого порога в длине шейки матки и отказе от оперативного лечения из-за высокого риска преждевременных родов. Выявлена необходимость коррекции ИЦН перед проведением оперативного лечения [82]. Установка акушерского пессария или наложение швов на шейку матки достоверно снижает частоту спонтанных преждевременных родов [112]. В нашем исследовании сроки родоразрешения женщин с ФФТС и проведенной коррекцией ИЦН были сопоставимы со сроком родов женщин с ФФТС и без ИЦН.

Стоит обратить внимание на то, что очень ранние и ранние преждевременные роды были достоверно чаще в группе ФФТС, в то время как поздние преждевременные роды – в группе неосложненной монохориальной беременности. Своевременные роды одинаково часто наблюдались в обеих группах. Однако, в группе ФФТС своевременные роды наблюдались только при неразвивающейся беременности одного из плодов.

Одним из направлений нашего исследования являлся анализ комбинированного скрининга I триместра беременности и идентификация маркеров развития ФФТС. Нами выявлено, что патологический кровоток в венозном протоке, толщина воротникового пространства более 1,585 мм, дискордантность ТВП более 0,225 мм являются статистически достоверными предикторами развития ФФТС.

По данным ряда авторов ранними проявлениями гемодинамического дисбаланса, развивающегося при ФФТС, могут быть увеличение ТВП у одного из плодов более 95 перцентилия и/или ее дискордантность более 0,6 мм [6, 13].

Это наблюдение было также подтверждено в ходе данного исследования. Sebire с соавт. показал, что при увеличении ТВП у одного плода более 95-го перцентиля риск развития ФФТС повышается в 4 раза [14]. 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% [7].

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 [15, 16]. В основе этих изменений лежит дисфункция сердечно-сосудистой системы. Как было указано выше, ФФТС является результатом гемодинамического дисбаланса, приводящего к кардиологической патологии плодов. При ФФТС уже в I триместре беременности диагностируются изменения кровотока в венозном протоке плодов. Патологические изменения в венозном протоке проявляются повышением пульсационного индекса более 95 перцентиля, наличием «нулевого» или «реверсного» типа кровотока [17]. Выявление аномального кровотока в венозном протоке в качестве единственного маркера указывает на увеличение риска развития ФФТС в 15 раз. При этом в более поздние сроки изменения кровотока в венозном протоке возникают только при III-IV стадиях ФФТС. Данное исследование подтверждает значимость изменения кровотока в венозном протоке в качестве предиктора развития ФФТС. При наличии двух маркёров - дискордантности ТВП у плодов $\geq 0,6$ мм и аномального кровотока в венозном протоке, риск развития ФФТС увеличивается в 21 раз.

Таким образом, использование комбинации маркёров первого триместра – аномального кровотока в венозном протоке и изменений ТВП повышает прогностическую значимость данных параметров. В ходе данного исследования было установлено, что увеличение ТВП >95 перцентиля и аномальный кровоток в венозном протоке также является ранним маркером антенатальной гибели плодов или ФФТС.

В научном мире особое внимание уделяется изучению эхокардиографии плодов при ФФТС. При проведении эхокардиографии плода-реципиента было выявлено, что при ФФТС развивается недостаточность атрио-вентрикулярных клапанов в 16%, гипертрофия миокарда в 70,4%, патологический кровоток в венозном протоке в 58%, гидроперикард в 16% случаев.

Описанные выше ультразвуковые признаки кардиомиопатии крайне важны для оценки перинатальных исходов. По мнению ряда авторов, классификация степеней тяжести ФФТС Quintero R. не коррелирует с перинатальной заболеваемостью и смертностью [4, 17]. Недостаток классификации Quintero R. заключается в том, что она не отражает патологические изменения сердечно-сосудистой системы плодов. Так I-III стадии классификации Quintero R. основаны на изменениях состояния преимущественно плода-донора: маловодие, отсутствие наполнения мочевого пузыря, нарушение кровотока в артериях пуповины. При этом проявления кардиомиопатии плода-реципиента, возникающие на I-II стадиях ФФТС, не отражены в данной классификации. Только IV стадия, характеризующаяся отёком плода, является осложнением длительной сердечной недостаточности.

В попытке создать наиболее патофизиологическую классификацию ФФТС рядом авторов было предложено использовать эхокардиографическую оценку сердечно-сосудистой системы плодов [4, 17, 18].

Между параметрами сердечной функции существует корреляция: фракция выброса коррелирует с индексом производительности миокарда, а аномальный кровоток в венозном протоке с трикуспидальной регургитацией [16]. Rychik с соавт. [4] показали, что индекс Тэя коррелирует с остальными

параметрами, что указывает на то, что для адекватной оценки кардиомиопатии достаточно исследования только этого параметра. Stirnemann с коллегами [19] показали, что исследование только индекса Тэя позволяет диагностировать кардиомиопатию и прогнозировать исход течения ФФТС, наравне с использованием таких параметров как фракция выброса, кровотока в венозном протоке и другими.

В нашем исследовании индекс Тэя коррелировал со степенью тяжести кардиомиопатии. При I стадии ФФТС у 50-65% плодов-реципиентов имеется какая-либо степень дисфункции миокарда, что демонстрирует увеличенный показатель производительности миокарда, но важно понимать, что I стадия не всегда прогрессирует и требует оперативного лечения. В связи с этим важны полученные Zanardini С. и соавт. [20] данные о значении индекса Тэя как предиктора развития и прогрессирования ФФТС, т.к. он был статистически выше среди плодов, у которых в последствие развивался ФФТС.

Индекс производительности миокарда также может использоваться для прогнозирования развития ФФТС, а оценка данного параметра в динамике позволяет дифференцировать пациенток, у которых ФФТС не прогрессирует, что позволяет избежать ненужного в данном случае оперативного лечения.

Тем не менее, в настоящее время новые шкалы не заменят классификацию Quintero R., которая является простым и общепринятым методом стратификации пациентов. Исследование статуса сердечно-сосудистой системы плодов позволяет более точно оценить стадию заболевания и тем самым, своевременно выбрать оптимальную тактику ведения беременности и выполнения оперативного лечения. Оценка тяжести кардиомиопатии в динамике даёт возможность определить результативность различных методов лечения и прогнозировать перинатальный исход.

Таким образом, проведение расширенного эхокардиографического исследования плодов является важным компонентом клинической оценки состояния близнецов, определяющим тактику ведения и улучшающим перинатальный прогноз.

Нарушение функции сердечно-сосудистой системы плода-реципиента по данным эхокардиографии при ФФТС возникает в 70% случаев [50]. Выявляются кардиомегалия [113], гипертрофия миокарда, регургитация на атриовентрикулярных клапанах, патологический кровоток в венозном протоке, иногда возникает транзиторный отек плода [114]. Данные изменения обусловлены гемодинамическими изменениями, которые возникают вследствие сброса крови через несбалансированные анастомозы плаценты от плода-донору плоду-реципиенту [115].

Кардиомиопатия плода-реципиента в данном исследовании встречалась в 70,37% случаев. Очевидно, что частота нарушений сердечно-сосудистой системы увеличивалась с прогрессированием ФФТС: она была минимальной при I стадии (36%), максимальной при IV (100%), $p < 0,001$. Под действием измененной гемодинамики при ФФТС возможно формирование врожденных пороков сердца у новорожденных. По данным Nabli и соавт. было выявлено, что наличие кардиомиопатии плода-реципиента повышает риск его внутриутробной гибели после лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты [70]. В нашем исследовании послеоперационная выживаемость плода коррелировала с наличием сердечной недостаточности. Антенатальная летальность плода-реципиента с кардиомиопатией была почти в 4 раза выше (19,3%), чем среди плодов без данного осложнения (4,8%), $p = 0,01$.

В научном мире особое внимание уделяется поиску молекулярных предикторов развития кардиомиопатии и формированию врожденных пороков сердца у новорожденных при ФФТС. Изучение содержания NT-proBNP в околоплодных водах плода-реципиента показало его наиболее высокую концентрацию при IV стадии - 9168 ± 6570 пг/мл и наиболее низкую при I - 4726 ± 4310 пг/мл. Высокая концентрация N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида обусловлена тяжестью кардиомиопатии плода при IV стадии ФФТС классификации Quintero.

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований. Так, Iwagaki показал корреляцию NT-proBNP у

плодов из монохориальной двойни с кардиомиопатией и потребностью в кардиотонической терапии в раннем неонатальном периоде даже при отсутствии ФФТС. Повышение данного пептида в околоплодных водах обусловлено патофизиологическими механизмами развития сердечно-сосудистой патологии плодов [51,57].

Особого внимания заслуживает изучение роли NT-proBNP в качестве диагностического маркера формирования врожденных пороков сердца и кардиомиопатии новорожденных. На основании анализа данных был определен порог отсечки 6855 пг/мл, который с чувствительностью 70% и специфичностью 73% отражает вероятность формирования патологии сердечно-сосудистой системы новорожденных.

В качестве возможных маркеров прогнозирования кардиомиопатии плода нами был проанализирован метаболомный состав околоплодных вод при проведении ФЛКА и родоразрешении. Результаты нашего исследования продемонстрировали изменение метаболитов в околоплодных водах после выполнения ФЛКА в зависимости от наличия кардиомиопатии плода.

Сравнение обнаруженных метаболитов в амниотической жидкости с ранее опубликованными результатами других исследовательских групп продемонстрировали высокий уровень сходства [88]. Отмечается высокое содержание метаболитов углеводного и жирового обмена. Данные метаболические пути являются ключевыми источниками энергии для кардиомиоцитов плодов в условиях дефицита глюконеогенеза.

По данным ряда авторов метаболический состав околоплодных вод плода-донора и плода-реципиента значительно различается [116]. В связи с отсутствием технической возможности анализа амниотической жидкости, а также низкой частотой сердечно-сосудистой заболеваемости плода-донора, нами изучены изменения в околоплодных водах только плода-реципиента.

Патология сердечно-сосудистой системы плода-реципиента является следствием диастолической дисфункции правого и левого желудочков. Прогноз выживаемости у взрослых в современной кардиологии

рассчитывается с помощью комплексного обследования, включающего эхокардиографическое исследование и выявление в сыворотке крови тропонина-Т, BNP и ANP (предсердный натрийуретический полипептид). В последние годы произошел переход к метаболомному анализу изменений функциональных и метаболических систем у взрослых с сердечной недостаточностью. Изучение метаболитов в плазме крови плода является крайне затруднительным в настоящее время, так как требует проведения трансабдоминального кордоцентеза и сопряжено с высоким риском осложнений, связанных с данной процедурой. Внутриутробное оперативное лечение ФФТС завершается выполнением амниоредукции. Амниотическая жидкость в основном состоит из мочи плода, следовательно, может являться потенциальным источником сердечных биомаркеров. В нашем исследовании предложены новые потенциальные маркеры диагностики кардиомиопатии плодов при монохориальном многоплодии, такие как NT-proBNP, 2-кетоглутарат и 3-гидроксибутират, как наиболее эффективные в прогнозировании тяжелой сердечно-сосудистой патологии плода.

2-кетоглутарат является одним из ключевых промежуточных метаболитов цикла Кребса. 3-гидроксибутират – промежуточный метаболит в катаболизме жиров. Таким образом, нами выдвинута гипотеза, что при кардиомиопатии плода в кардиомиоцитах нарушается метаболизм глюкозы, клетки используют альтернативные пути источника энергии, через катаболизм, независимый от аэробных/анаэробных условий, образуя кетоновые тела в качестве конечных продуктов.

ФФТС является одной из основных причин перинатальных потерь при монохориальном многоплодии. Существует несколько методов лечения: септостомия, серийная амниоредукция, фетоскопическая лазерная коагуляция.

Lenclen R. с соавторами при сравнительном анализе эффективности амниоредукции и фетоскопии пришли к выводу, что уровень перинатальной смертности (ОР 3,0; ДИ 95%, $p < 0.001$), а также доля глубоко недоношенных

новорожденных значительно выше (66,6% против 42,5%; $p = 0,02$) в группе амниоредукции [11].

Фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты является этиотропной терапией ФФТС и оказывает влияние на фетальную гемодинамику. При успешном исходе операции улучшение гемодинамических параметров наступает в течение нескольких последующих дней [117–119].

Внедрение ФЛКА в клиническую практику существенно изменило исходы ФФТС. Перинатальная выживаемость одного и/или двух плодов при ФФТС, по данным Diehl W. С соавт., при выполнении фетоскопии увеличилась за последние годы с 50% до 89,5% [17]. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность данного метода лечения.

При сравнении различных методов ФЛКА в нашем исследовании было выявлено, что выполнение техники Соломон увеличивает выживаемость обоих плодов с 48,28% до 77,27%, в то время как общая выживаемость остается сопоставимой в группах с использованием техники Соломон и селективной коагуляции (86,96% и 82,76% соответственно). Частота послеоперационных осложнений, таких как преждевременное излитие околоплодных вод, самопроизвольный выкидыш, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, септостомия, расслоение плодных оболочек, самопроизвольный выкидыш были сопоставимы в обеих группах. Однако рецидив ФФТС и развитие послеоперационного синдрома анемии-полицитемии были диагностированы только в группе селективной лазерной коагуляции. Согласно литературным данным, многие зарубежные центры проводят селективную лазерную коагуляцию сосудистых анастомозов плаценты без использования метода Соломон с показателем общей выживаемости до 80% [120,121]. Полученные нами данные позволяют предположить, что выполнение коагуляции методом Соломон способствует увеличению выживаемости обоих плодов, а также снижает риск развития

таких послеоперационных осложнений как рецидив ФФТС и синдром анемии-полицитемии.

Частота неонатальной заболеваемости и смертности в группах не отличалась. Перевод новорожденных из отделения реанимации и интенсивной терапии происходил на шестые сутки лечения в обеих группах.

Все приведенные хирургические методы коагуляции продемонстрировали высокую эффективность и безопасность, однако выполнение техники Соломон наиболее целесообразно с позиции увеличения выживаемости обоих плодов и снижения количества послеоперационных осложнений.

Нами проведен тщательный анализ состояния здоровья новорожденных, перенесших во внутриутробном периоде ФФТС. Закономерно, что масса тела новорожденных основной группы была значительно ниже, чем в группе сравнения. Это обусловлено более ранними сроками родоразрешения. Недоношенность, а также заболеваемость, обусловленная ФФТС, способствовали низкой оценке по шкале Апгар и увеличению количества койко-дней в ОРИТН.

Фето-фетальный трансфузионный синдром, являясь одним из наиболее тяжелых осложнений монохориальной многоплодной беременности, без лечения приводит к внутриутробной гибели одного или обоих плодов и/или развитию неврологических и дыхательных нарушений новорождённых близнецов [7,8, 9]. При проведении внутриутробного оперативного лечения выживаемость близнецов может достигать 89,5% [17]. В нашем исследовании частота антенатальных потерь после проведения фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при ФФТС составила 15,4%.

Перинатальная заболеваемость была значительно выше у новорожденных из группы ФФТС. Наиболее часто диагностировались поражения центральной нервной системы (внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция, церебральная ишемия, неонатальные судороги), патология серечно-сосудистой системы

(гипертрофия миокарда, кардиомегалия, недостаточность кровообращения, формирование врожденных пороков сердца), патология бронхолегочной системы (респираторный дистресс-синдром, врожденная пневмония, бронхолегочная дисплазия), а также желудочно-кишечного тракта (внутриутробный перитонит, некротизирующий энтероколит, кишечная непроходимость). Заболеваемость новорожденных из группы ФФТС обусловлена тяжестью течения фето-фетального трансфузионного синдрома, а также степенью недоношенности. Следует отметить, что заболеваемость новорожденных-доноров и новорожденных-реципиентов по основным органам и системам была сопоставима между собой. Достоверные различия были выявлены только при изучении патологии сердечно-сосудистой системы новорожденных. Кардиомиопатия в раннем неонатальном периоде была диагностирована в 20,97%. Успешная внутриутробная коррекция ФФТС позволила снизить частоту кардиомиопатии новорожденных. Однако, под действием измененной гемодинамики у плода-реципиента может сформироваться такой врожденный порок сердца как стеноз легочной артерии, встречающийся в 15,91% случаев, в то время как его распространенность в популяции только 0,03% [63]. По данным литературы у плода-донора выявляется коарктация аорты в 1-3% [122]. В нашем исследовании поражение аорты (коарктация, гипоплазия аорты) было диагностировано в 5,88% случаев.

Изучение заболеваемости новорожденных-реципиентов показало, что ишемические повреждения нижних конечностей встречались крайне редко, в 1,98%. Анализ данных литературы продемонстрировал заболеваемость 0,5% [123,124]. Механизм развития данной патологии до сих пор остается не изученным. Зарубежными коллегами выдвинуты различные предположения о генезе развития данного осложнения: синдром полицитемии, высвобождение тканевого тромбопластина при антенатальной гибели второго плода, повреждение сосудов, увеличение циркулирующих сосудосуживающих гормонов [124]. Наиболее часто, в 90% случаев данная патология была

диагностирована у новорожденных-реципиентов, конечности поражаются в 80% случаев [125].

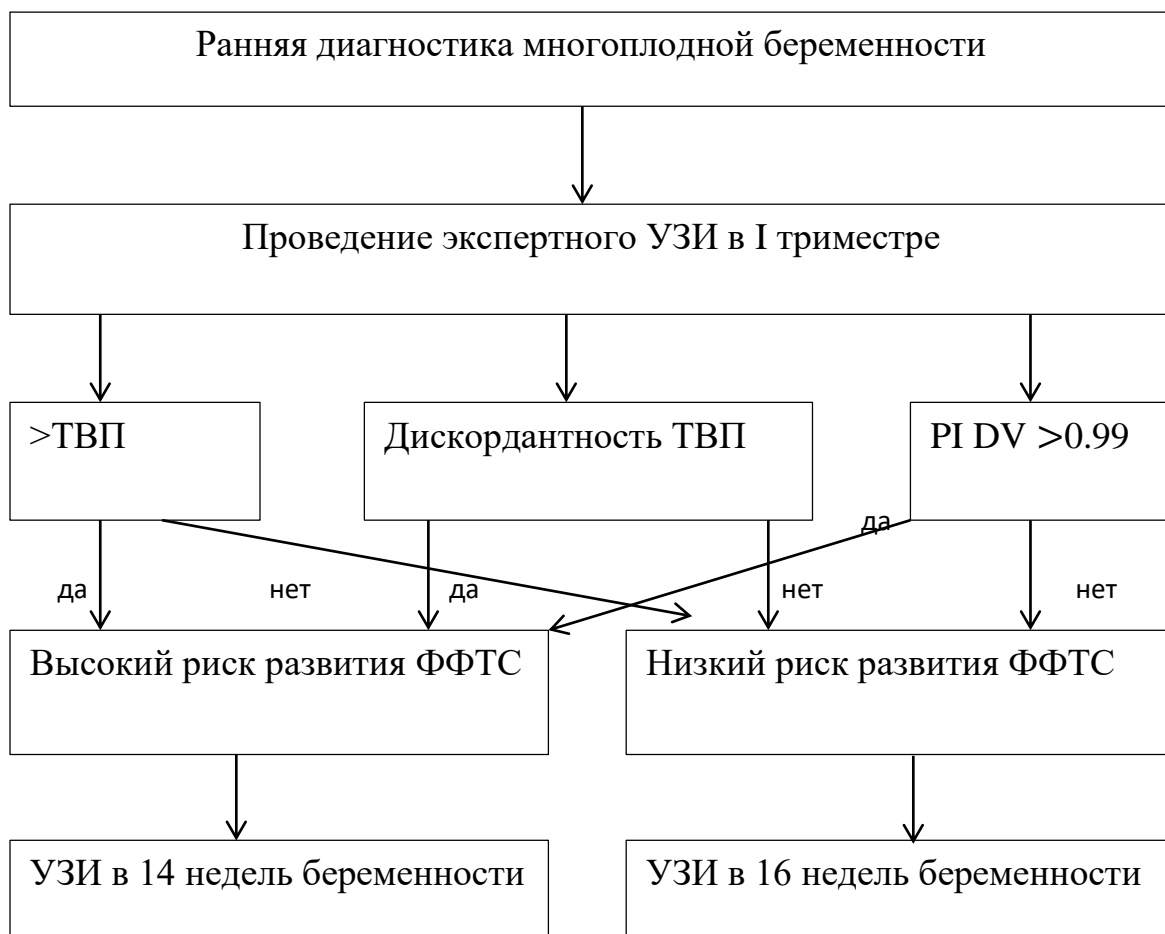
Данные, полученные в настоящем исследовании, подтверждают, что лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты является наиболее оптимальным методом лечения ФФТС II-IV стадии с лучшими показателями перинатальной заболеваемости и смертности.

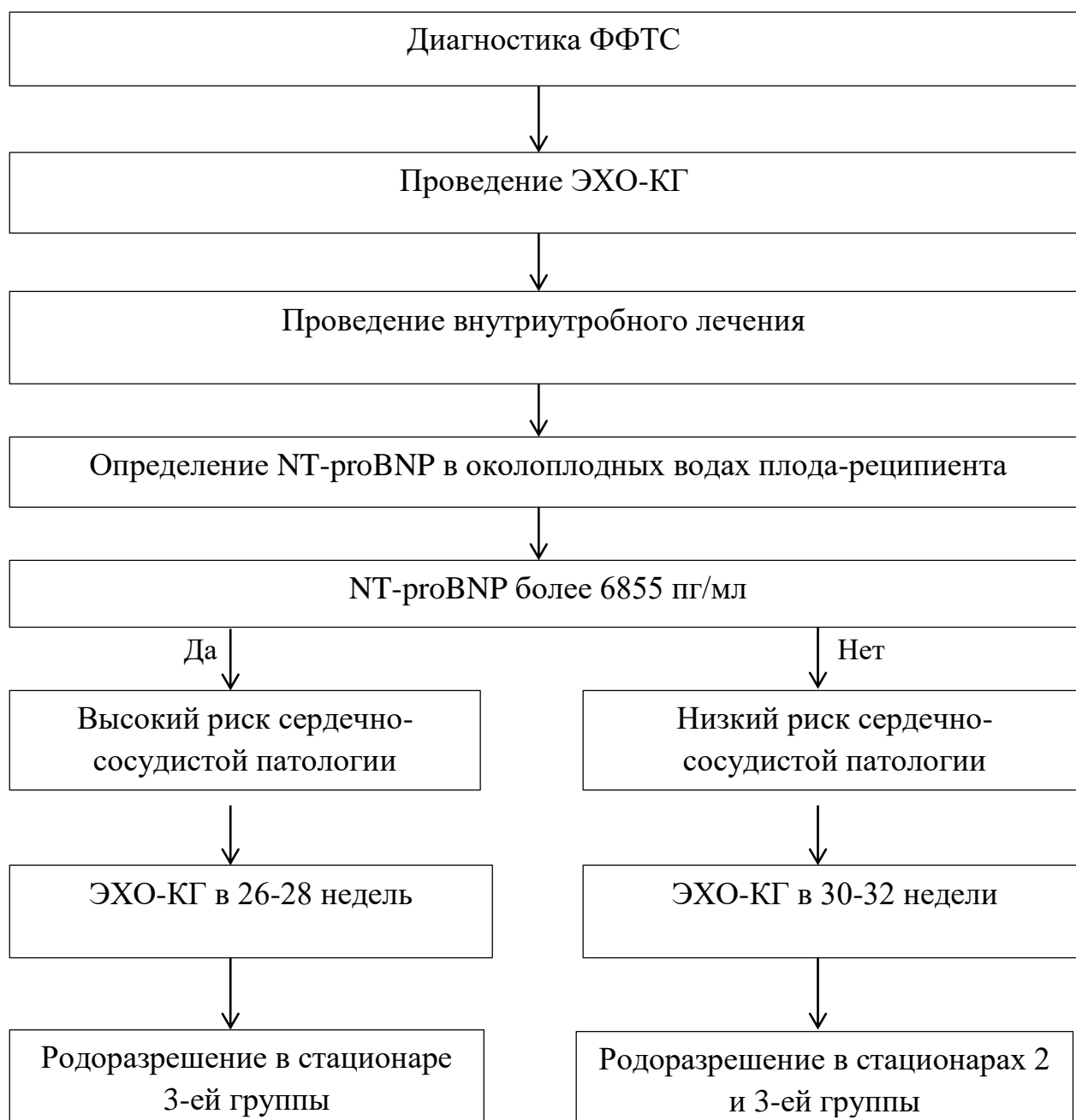
Настоящее исследование демонстрирует роль ФФТС в развитии перинатальных осложнений монохориальной многоплодной беременности. Данная беременность требует более пристального внимания, так как сопровождается высоким риском внутриутробной гибели плодов, неонатальной заболеваемости и смертности.

Представленные результаты исследования, посвященные ранней диагностике и профилактике перинатальных осложнений при ФФТС, показали целесообразность комплексной дооперационной оценки данных скрининга I триместра, эхокардиографии, а также определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида. Результаты данного исследования позволяют оптимизировать акушерскую тактику при монохориальной двойне, а также определить оптимальный объем оперативного вмешательства при ФФТС. Проведенный метаболомный анализ подтвердил различную степень метаболических нарушений сердечно-сосудистой системы плода реципиента. Что способствовало своевременному проведению лечебно-профилактических мероприятий в раннем неонатальном периоде.

На основании полученных данных было разработано два алгоритма предикции и диагностики ФФТС, а также ведения и родоразрешения пациенток с монохориальной многоплодной беременностью (Рис. 30, Рис.31).

Алгоритм ведения пациенток высоко риска развития ФФТС



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

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 СОКРАЩЕНИЙ

- β-ХГЧ** - β-субъединица хорионического гонадотропина
- NT-proBNP** – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида
- PAPP-A** - 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
- ЖКТ** - желудочно-кишечный тракт
- ИМТ** - индекс массы тела
- ИР** - индекс резистентности
- КТР** - копчико-теменной размер
- КТИ** - кардио-торакальный индекс
- МВК** - максимальный вертикальный карман
- МЗ** - монозиготная двойня
- МоМ** - множитель отклонения от медианы
- МСК** – максимальная скорость кровотока
- ОГ** - окружность головы
- ОЖ** - окружность живота
- ОЦК** - объем циркулирующей крови
- ПИ** - пульсационный индекс
- САП** - синдром анемии-полицитемии
- СДО** - систолодиастолическое отношение
- СМА** - средняя мозговая артерия
- 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
ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Denbow M.L. et al. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: Relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Elsevier, 2000. Vol. 182, № 2. P. 417–426.
2. Lewi L. et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 199, № 5. P. 511.e1-511.e7.
3. Casasbuenas A., Wong A.E., Sepulveda W. Nuchal translucency thickness in monochorionic multiple pregnancies: Value in predicting pregnancy outcome // *J. Ultrasound Med.* 2008. Vol. 27, № 3. P. 363–369.
4. Fratelli N. et al. Nuchal translucency thickness and crown rump length discordance for the prediction of outcome in monochorionic diamniotic pregnancies // *Early Hum. Dev.* Elsevier Ltd, 2011. Vol. 87, № 1. P. 27–30.
5. Mogra R. et al. Prospective Validation of First-Trimester Ultrasound Characteristics as Predictive Tools for Twin-Twin Transfusion Syndrome and Selective Intrauterine Growth Restriction in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies // *Fetal Diagn. Ther.* 2020. Vol. 47, № 4. P. 321–327.
6. Stagnati V. et al. Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 49, № 5. P. 573–582.
7. Kagan K.O. et al. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 29, № 5. P. 527–532.
8. Van Mieghem T. et al. Outcome prediction in monochorionic diamniotic twin pregnancies with moderately discordant amniotic fluid // *Ultrasound Obstet.*

- Gynecol. 2011. Vol. 37, № 1. P. 15–21.
9. Fichera A. et al. Antenatal detection of arterio-arterial anastomoses by Doppler placental assessment in monochorionic twin pregnancies // *Fetal Diagn. Ther.* 2005. Vol. 20, № 6. P. 519–523.
 10. De Zoysa M.Y. et al. Membrane Separation and Perinatal Outcomes after Laser Treatment for Twin-Twin Transfusion Syndrome // *Fetal Diagn. Ther.* 2020. Vol. 47, № 4. P. 307–314.
 11. Le Conte G. et al. Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as screening test for trisomies 21, 18 and 13 in twin pregnancy // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 52, № 3. P. 318–324.
 12. Gheorghe C.P. et al. Neonatal Outcomes and Maternal Characteristics in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies: Uncomplicated versus Twin-to-Twin Transfusion Syndrome Survivors after Fetoscopic Laser Surgery // *Fetal Diagn. Ther.* 2020. Vol. 47, № 2. P. 165–170.
 13. Mosquera C., Miller R.S., Simpson L.L. Twin-Twin Transfusion Syndrome // *Semin. Perinatol.* Elsevier Inc., 2012. Vol. 36, № 3. P. 182–189.
 14. Bamberg C., Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* Elsevier Ltd, 2019. Vol. 58. P. 55–65.
 15. Khalek N., Johnson M.P., Bebbington M.W. Fetoscopic laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome // *Semin. Pediatr. Surg.* Elsevier, 2013. Vol. 22, № 1. P. 18–23.
 16. Spruijt M.S. et al. Twin-twin transfusion syndrome in the era of fetoscopic laser surgery: antenatal management, neonatal outcome and beyond // *Expert Rev. Hematol.* Taylor & Francis, 2020. Vol. 13, № 3. P. 259–267.
 17. Diehl W., Diemert A., Hecher K. Twin-twin transfusion syndrome: Treatment

- and outcome // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* Elsevier Ltd, 2014. Vol. 28, № 2. P. 227–238.
18. Sago H. et al. Fetoscopic laser photocoagulation for twin–twin transfusion syndrome // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018. Vol. 44, № 5. P. 831–839.
 19. Manning N., Archer N. Cardiac Manifestations of Twin–to–Twin Transfusion Syndrome // *Twin Res. Hum. Genet.* 2016. Vol. 19, № 3. P. 246–254.
 20. Finneran M.M. et al. Impact of recipient twin preoperative myocardial performance index in twin–twin transfusion syndrome treated with laser // *J. Matern. Neonatal Med.* 2017. Vol. 30, № 7. P. 767–771.
 21. Gussi I. et al. Maternal pseudo primary hyperaldosteronism in twin-to-twin transfusion syndrome // *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2006. Vol. 114, № 1. P. 65–69.
 22. Quintero R.A. et al. Staging of Twin-Twin Transfusion Syndrome // *J. Perinatol.* 1999. Vol. 19, № 8. P. 550–555.
 23. Minakami H., Sato I. Reestimating date of delivery in multifetal pregnancies // *J. Am. Med. Assoc.* 1996. Vol. 275, № 18. P. 1432–1434.
 24. Rao A., Sairam S., Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004. Vol. 18, № 4. P. 557–576.
 25. Obiechina N.J. et al. Twin versus singleton pregnancies: The incidence, pregnancy complications, and obstetric outcomes in a Nigerian tertiary hospital // *Int. J. Womens. Health.* 2011. Vol. 3, № 1. P. 227–230.
 26. Vogel J.P. et al. Maternal and Perinatal Outcomes of Twin Pregnancy in 23 Low- and Middle-Income Countries // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 8.
 27. Blondel B., Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births // *Semin. Perinatol.* 2002. Vol. 26, № 4. P.

239–249.

28. Olusanya B.O. Perinatal outcomes of multiple births in southwest Nigeria // *J. Heal. Popul. Nutr.* 2011. Vol. 29, № 6. P. 639–647.
29. Su R.-N. et al. Maternal and neonatal outcomes in multiple pregnancy: A multicentre study in the Beijing population // *Chronic Dis. Transl. Med.* 2015. Vol. 1, № 4. P. 197–202.
30. Ananth C. V., Chauhan S.P. Epidemiology of Periviable Births // *Clin. Perinatol.* 2017. Vol. 44, № 2. P. 333–345.
31. Townsend R., Khalil A. Fetal growth restriction in twins // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018. Vol. 49. P. 79–88.
32. Stagnati V. et al. Intertwin discrepancy in middle cerebral artery peak systolic velocity and third-trimester fetal growth restriction in monochorionic–diamniotic twin pregnancy // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 48, № 1. P. 66–71.
33. Bamberg C., Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019. Vol. 58. P. 55–65.
34. Simpson L.L. Twin-twin transfusion syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Elsevier Inc., 2013. Vol. 208, № 1. P. 3–18.
35. Murgano D. et al. Outcome of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 55, № 3. P. 310–317.
36. Lewi L., Deprest J., Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Elsevier Inc., 2013. Vol. 208, № 1. P. 19–30.
37. Lanna M.M. et al. Color-dye injection of monochorionic placentas and

- correlation with pregnancy complications // *Placenta*. Elsevier Ltd, 2015. Vol. 36, № 10. P. 1095–1099.
38. Umur A., Van Gemert M.J.C., Nikkels P.G.J. Monoamniotic-versus diamniotic-monochorionic twin placentas: Anastomoses and twin-twin transfusion syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189, № 5. P. 1325–1329.
 39. Bajoria R., Wigglesworth J., Fisk N.M. Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to the twin-twin transfusion syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 172, № 3. P. 856–863.
 40. Machin G., Still K., Lalani T. Correlations of placental vascular anatomy and clinical outcomes in 69 monochorionic twin pregnancies // *Am. J. Med. Genet.* 1996. Vol. 61, № 3. P. 229–236.
 41. Konno H., Murakoshi T., Matsushita M. The roles of superficial anastomoses in twin-twin transfusion syndrome // *Placenta*. Elsevier, 2019. Vol. 82, № May. P. 5–9.
 42. Prats P. et al. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: A meta-analysis // *Prenat. Diagn.* 2014. Vol. 34, № 11. P. 1077–1083.
 43. Prats P. et al. First trimester risk assessment for trisomy 21 in twin pregnancies combining nuchal translucency and first trimester biochemical markers // *Prenat. Diagn.* 2012. Vol. 32, № 10. P. 927–932.
 44. Allaf M.B. et al. First-Trimester sonographic prediction of obstetric and neonatal outcomes in monochorionic diamniotic twin pregnancies // *J. Ultrasound Med.* 2014. Vol. 33, № 1. P. 135–140.
 45. Delabaere A. et al. Prediction of neonatal outcome of TTTS by fetal heart and Doppler ultrasound parameters before and after laser treatment // *Prenat.*

- Diagn. 2016. Vol. 36, № 13. P. 1199–1205.
46. Mackie F.L. et al. Early prognostic factors of outcomes in monochorionic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Elsevier Inc., 2018. Vol. 219, № 5. P. 436–446.
 47. D’Antonio F. et al. Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: Systematic review and meta-Analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 44, № 2. P. 138–146.
 48. Sebire N.J. et al. Inter-twin membrane folding in monochorionic pregnancies // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 11, № 5. P. 324–327.
 49. Fox C.E. et al. Maternal cell-free messenger rna in twin pregnancies: the effects of chorionicity and severe twin to twin transfusion syndrome (TTTS) // *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 2011. Vol. 96, № Supplement 1. P. Fa61–Fa61.
 50. Martins Y. et al. Cardiac morbidity in twin-twin transfusion syndrome // *J. Perinat. Med.* 2012. Vol. 40, № 2. P. 107–114.
 51. Yoda H. Fetal and neonatal circulatory disorders in twin to twin transfusion syndrome (The secondary publication) // *J. Nippon Med. Sch.* 2019. Vol. 86, № 4. P. 192–200.
 52. Gijtenbeek M. et al. Congenital Heart Defects in Monochorionic Twins: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8, № 6. P. 902.
 53. Wohlmuth C. et al. Cardiac pathophysiology in twin-twin transfusion syndrome: new insights into its evolution // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 51, № 3. P. 341–348.
 54. Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems

// *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86, № 3. P. 747–803.

55. Habli M. et al. The relationship between amniotic fluid levels of brain-type natriuretic peptide and recipient cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Elsevier Inc., 2010. Vol. 203, № 4. P. 404.e1-404.e7.
56. Cao, Jia, Zhu. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, № 8. P. 1820.
57. Iwagaki S. et al. Cardiomegaly of the larger twin in monochorionic twin pregnancies warrants neonatal intensive care even without twin-to-twin transfusion syndrome // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* Elsevier Ireland Ltd, 2019. Vol. 241. P. 82–87.
58. Habli M. et al. The relationship between amniotic fluid levels of brain-type natriuretic peptide and recipient cardiomyopathy in twin–twin transfusion syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203, № 4. P. 404.e1-404.e7.
59. Fujioka K. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in monochorionic diamniotic twins with twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser photocoagulation. // *Kobe J. Med. Sci.* 2013. Vol. 59, № 1. P. E28-35.
60. Villa C.R. et al. Assessment of fetal cardiomyopathy in early-stage twin-twin transfusion syndrome: Comparison between commonly reported cardiovascular assessment scores // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 43, № 6. P. 646–651.
61. Gapp-Born E. et al. Predictive value of cardiovascular parameters in twin-to-twin transfusion syndrome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 44, № 4. P. 427–433.

62. Wohlmuth C. et al. Cardiac pathophysiology in twin–twin transfusion syndrome: new insights into its evolution // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 51, № 3. P. 341–348.
63. Peyvandi S. et al. Pulmonary artery blood flow patterns in fetuses with pulmonary outflow tract obstruction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 43, № 3. P. 297–302.
64. Yoda H. et al. Early postnatal cardiac follow-up of survivors of twin–twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser coagulation // *J. Perinatol.* Springer US, 2019. Vol. 9, № 1. P. 1–6.
65. Gijtenbeek M. et al. The value of echocardiography and Doppler in the prediction of fetal demise after laser coagulation for TTTS: A systematic review and meta-analysis // *Prenat. Diagn.* 2019. Vol. 39, № 10. P. 838–847.
66. Eschbach S.J. et al. Right ventricular outflow tract obstruction in complicated monochorionic twin pregnancy // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 49, № 6. P. 737–743.
67. Votava-Smith J.K. et al. Diastolic dysfunction and cerebrovascular redistribution precede overt recipient twin cardiomyopathy in early-stage twin-twin transfusion syndrome // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* Elsevier Inc, 2015. Vol. 28, № 5. P. 533–540.
68. Bebbington M.W. et al. Outcomes in a cohort of patients with stage I twin-to-twin transfusion syndrome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 36, № 1. P. 48–51.
69. Rychik J. et al. The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 197, № 4. P. 392.e1-392.e8.

70. Habli M. et al. Prevalence and progression of recipient-twin cardiomyopathy in early-stage twin-twin transfusion syndrome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 39, № 1. P. 63–68.
71. Stirnemann J.J. et al. Profiling fetal cardiac function in twin-twin transfusion syndrome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 35, № 1. P. 19–27.
72. Stirnemann J.J. et al. 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 Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 36, № 1. P. 52–57.
73. Sueters M. 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. Vol. 28, № 5. P. 659–664.
74. Visintin C. et al. Antenatal care for twin and triplet pregnancies: summary of NICE guidance // *BMJ.* 2011. Vol. 343, № sep28 1. P. d5714–d5714.
75. Cosmi E. et al. Selective Intrauterine Growth Restriction in Monochorionic Twin Pregnancies: Markers of Endothelial Damage and Metabolomic Profile // *Twin Res. Hum. Genet.* 2013. Vol. 16, № 4. P. 816–826.
76. Diaz S.O. et al. Second Trimester Maternal Urine for the Diagnosis of Trisomy 21 and Prediction of Poor Pregnancy Outcomes // *J. Proteome Res.* 2013. Vol. 12, № 6. P. 2946–2957.
77. Horgan R.P. et al. Changes in the Metabolic Footprint of Placental Explant-Conditioned Medium Cultured in Different Oxygen Tensions from Placentas of Small for Gestational Age and Normal Pregnancies // *Placenta.* 2010. Vol. 31, № 10. P. 893–901.
78. Stevens A. et al. Insights into the pathophysiology of catch-up compared with

- non-catch-up growth in children born small for gestational age: an integrated analysis of metabolic and transcriptomic data // *Pharmacogenomics J.* 2014. Vol. 14, № 4. P. 376–384.
79. Bahado-Singh R.O. et al. Validation of metabolomic models for prediction of early-onset preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 213, № 4. P. 530.e1-530.e10.
80. Kenny L.C. et al. Robust Early Pregnancy Prediction of Later Preeclampsia Using Metabolomic Biomarkers // *Hypertension.* 2010. Vol. 56, № 4. P. 741–749.
81. Virjee S., Robinson S., Johnston D.G. Screening for Diabetes in Pregnancy // *J. R. Soc. Med.* 2001. Vol. 94, № 10. P. 502–509.
82. Grantz K.L. et al. SMFM Special Statement: State of the science on multifetal gestations: unique considerations and importance // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Elsevier Inc., 2019. Vol. 221, № 2. P. B2–B12.
83. Wang T.J., Gupta D.K. Metabolite Profiles in Heart Failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 65, № 15. P. 1521–1524.
84. Adama van Scheltema P.N. et al. Biochemical Composition of Amniotic Fluid in Pregnancies Complicated with Twin-Twin Transfusion Syndrome // *Fetal Diagn. Ther.* 2005. Vol. 20, № 3. P. 186–189.
85. Fox C.E. et al. Maternal plasma and amniotic fluid angiogenic factors and their receptors in monochorionic twin pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009. P. n/a-n/a.
86. Mackie F.L., Morris R.K., Kilby M.D. The prediction, diagnosis and management of complications in monochorionic twin pregnancies: The OMMIT (Optimal Management of Monochorionic Twins) study // *BMC Pregnancy Childbirth.* BMC Pregnancy and Childbirth, 2017. Vol. 17, № 1. P.

1–5.

87. Fox C.E. et al. Maternal Plasma and Amniotic Fluid Cytokines in Monochorionic, Diamniotic Twin Pregnancies Complicated by Twin-to-Twin Transfusion Syndrome // *Fetal Diagn. Ther.* 2014. Vol. 35, № 4. P. 280–288.
88. Dunn W.B. et al. Carbohydrate and fatty acid perturbations in the amniotic fluid of the recipient twin of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome in relation to treatment and fetal cardiovascular risk // *Placenta*. Elsevier Ltd, 2016. Vol. 44. P. 6–12.
89. Bahado-Singh R.O. et al. Metabolomic prediction of fetal congenital heart defect in the first trimester // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 211, № 3. P. 240.e1-240.e14.
90. O'Donoghue K. et al. Stage I twin–twin transfusion syndrome: rates of progression and regression in relation to outcome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 30, № 7. P. 958–964.
91. Senat M.-V. et al. Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351, № 2. P. 136–144.
92. Gul A. et al. Natural History of 11 Cases of Twin–twin Transfusion Syndrome Without Intervention // *Twin Res.* 2003. Vol. 6, № 4. P. 263–266.
93. Saade G.R. et al. Amniotic Septostomy for the Treatment of Twin Oligohydramnios-Polyhydramnios Sequence // *Fetal Diagn. Ther.* 1998. Vol. 13, № 2. P. 86–93.
94. Moise K.J. et al. A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 193, № 3. P. 701–707.

95. Ovsyannikov F.A., Romanovsky A.N. CURRENT TREATMENT OF TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME // *Transl. Med.* 2017. Vol. 4, № 4. P. 36–42.
96. Fisk, N. M., & Taylor M.J.O. The fetus(es) with twin twin transfusion syndrome. // *unborn patient art Sci. fetal Ther.* 2000. P. 341–355.
97. Moise K.J. et al. The “Solomon method” // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 43, № 2. P. 238–239.
98. Slaghekke F. et al. Residual anastomoses in twin-twin transfusion syndrome after laser: The Solomon randomized trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* Elsevier Ltd, 2014. Vol. 211, № 3. P. 285.e1-285.e7.
99. CINCOTTA R.B. et al. Selective fetoscopic laser ablation in 100 consecutive pregnancies with severe twin-twin transfusion syndrome // *Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.* 2009. Vol. 49, № 1. P. 22–27.
100. McIntosh J. et al. Long term developmental outcomes of pre-school age children following laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome // *Early Hum. Dev.* 2014. Vol. 90, № 12. P. 837–842.
101. Dhillon R.K. et al. Comparison of Solomon technique with selective laser ablation for twin-twin transfusion syndrome: A systematic review // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 46, № 5. P. 526–533.
102. Bolch C. et al. Twin-to-twin transfusion syndrome neurodevelopmental follow-up study (neurodevelopmental outcomes for children whose twin-to-twin transfusion syndrome was treated with placental laser photocoagulation) // *BMC Pediatr.* 2018. Vol. 18, № 1. P. 256.
103. Crane J.M.G., Hutchens D. Follow-up cervical length in asymptomatic high-risk women and the risk of spontaneous preterm birth // *J. Perinatol.* Nature Publishing Group, 2011. Vol. 31, № 5. P. 318–323.

104. Breatnach C.R. et al. Postnatal Myocardial Function in Monochorionic Diamniotic Twins with Twin-to-Twin Transfusion Syndrome following Selective Laser Photocoagulation of the Communicating Placental Vessels // J. Am. Soc. Echocardiogr. Elsevier Inc, 2019. Vol. 32, № 6. P. 774-784.e1.
105. Herberg U. et al. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation // Heart. 2006. Vol. 92, № 1. P. 95–100.
106. Rotar I.C. et al. Fetal cardiovascular alterations in twin-to-twin transfusion syndrome // Med. Pharm. Reports. 2020. Vol. 93, № 1. P. 5–11.
107. Beck M. et al. Long-term outcome of kidney function after twin–twin transfusion syndrome treated by intrauterine laser coagulation // Pediatr. Nephrol. 2005. Vol. 20, № 11. P. 1657–1659.
108. Maschke C. et al. Long-term outcome after intrauterine laser treatment for twin-twin transfusion syndrome // Prenat. Diagn. 2011. Vol. 31, № 7. P. 647–653.
109. Hecher K. et al. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome // Lancet Child Adolesc. Heal. 2018. Vol. 2, № 7. P. 525–535.
110. Shimizu I. et al. p53-Induced Adipose Tissue Inflammation Is Critically Involved in the Development of Insulin Resistance in Heart Failure // Cell Metab. 2012. Vol. 15, № 1. P. 51–64.
111. Mph A.C., Dmedsci R.R. Predictive accuracy of changes in transvaginal // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 213, № July. P. 1–13.
112. Han M.N. et al. The impact of cerclage in twin pregnancies on preterm birth rate before 32 weeks // J. Matern. Neonatal Med. 2019. Vol. 32, № 13. P. 2143–2151.

113. Oepkes D., Sueters M. Antenatal fetal surveillance in multiple pregnancies // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 38. P. 59–70.
114. Eixarch E. et al. Preoperative prediction of the individualized risk of early fetal death after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome // Prenat. Diagn. 2013. Vol. 33, № 11. P. 1033–1038.
115. Baud D. et al. Twin-twin transfusion syndrome: A frequently missed diagnosis with important consequences // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 44, № 2. P. 205–209.
116. Kim S.M. et al. The Amniotic Fluid Proteome Differs Significantly between Donor and Recipient Fetuses in Pregnancies Complicated by Twin-to-Twin Transfusion Syndrome // J. Korean Med. Sci. 2020. Vol. 35, № 10.
117. Sakalo V.A. et al. Fetal cardiovascular hemodynamics in twin-to-twin transfusion syndrome // Child. Hear. Vasc. Dis. 2018. Vol. 15, № 3. P. 137–143.
118. Gheorghe C.P. et al. Neonatal Outcomes and Maternal Characteristics in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies: Uncomplicated versus Twin-to-Twin Transfusion Syndrome Survivors after Fetoscopic Laser Surgery // Fetal Diagn. Ther. 2020. Vol. 47, № 2. P. 165–170.
119. K.V. Kostyukov et al. Fetal Medicine: Literature Review and the Experience of V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine // Doctor.Ru. 2019. Vol. 166, № 11. P. 35–43.
120. Van Der Veeken L. et al. Laser for twin-to-twin transfusion syndrome: a guide for endoscopic surgeons. // Facts, views Vis. ObGyn. 2019. Vol. 11, № 3. P. 197–205.
121. Chalouhi G.E. et al. Laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome

(TTTS) // Prenat. Diagn. 2011. Vol. 31, № 7. P. 637–646.

122. Martins Y. et al. Cardiac morbidity in twin-twin transfusion syndrome? // J. Perinat. Med. 2012. Vol. 40, № 2.
123. Schrey S. et al. Vascular limb occlusion in twin-twin transfusion syndrome (TTTS): case series and literature review // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 207, № 2. P. 131.e1-131.e10.
124. Kilby M., Pounds R., Mannix P. Fetal Limb Ischaemia in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome // Case Rep. Pediatr. 2013. Vol. 2013. P. 1–3.
125. Vakhshori V., Alluri R.K., Goldstein R.Y. Congenital limb deficiency requiring transfemoral amputation // BMJ Case Rep. 2018. P. bcr-2017-223980.