

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Шакая Марика Нугзаровна

**Особенности течения постнатального периода у новорожденных детей от
осложненных многоплодных монохориальных беременностей с синдромами
фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ионов Олег Вадимович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Синдром фето-фетальной трансфузии	16
1.2 Синдром селективной задержки роста плода	22
1.3 Особенности неонатального периода у детей от многоплодных беременностей, осложненных синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода.....	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1 Характеристика основных групп исследования	28
2.2 Дизайн исследования	29
2.3 Характеристика методов исследования.....	33
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	38
3.1 Определение клинической значимости перинатальных факторов, влияющих на состояние детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности	38
3.2 Неонатальная заболеваемость и смертность детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности, в зависимости от сроков внутриутробного хирургического лечения фето-фетального трансфузионного синдрома	48
3.3 Определение объема первичных реанимационных мероприятий в родильном зале у детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности, осложненной синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода.....	56
3.4 Анализ тяжести дыхательных расстройств и эффективность методов респираторной терапии в раннем неонатальном периоде у детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности.....	67

3.5 Особенности центральной гемодинамики и эффективность кардиотонической терапии в раннем неонатальном периоде у детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности	76
3.6 Обоснование комплекса лечебно-диагностических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и смертности детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности.....	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	101
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Изучение многоплодной беременности в настоящее время является крайне актуальной темой в связи с увеличением ее распространенности, обусловленной широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий. При многоплодной беременности повышена частота развития таких осложнений, как самопроизвольные аборт и преждевременные роды, гестационная артериальная гипертензия, кровотечения (как при беременности, так и послеродовые), анемия, преждевременный разрыв плодных оболочек и многие другие (Александрова Н.В., Баев О.Р., Иванец Т.Ю., 2012). Монозиготная двойня после применения вспомогательных репродуктивных технологий возникает в 0,6-12,5% случаев по разным данным, а соответственно, в результате этого увеличивается и количество случаев монохориальной многоплодной беременности (Макацария Н.А., 2014).

Синдромы фето-фетальной трансфузии и селективной задержка роста плода являются тяжелыми осложнениями многоплодной монохориальной беременности (Cincotta R., Kumar S., 2016). Зачастую развитие этих синдромов происходит с 15 по 26 неделю беременности. Риск неблагоприятного исхода высокий, может достигать 90%, при несвоевременной диагностики и отсутствии терапии (Denise C., 2016).

Синдром фето-фетальной трансфузии встречается с частотой до 26% и характеризуется высокой перинатальной смертностью - 15-17% от всех перинатальных потерь при многоплодной беременности (Тимохина Т.Ф., Баев О.Р., 2003, Simpson L. I., 2013 г).

Согласно литературным данным распространенность синдрома селективной задержки роста плода, среди всех монохориальных беременностей, колеблется от 10 до 25% (Valsky D. V. и соавт, 2010 г; Костюков К.В. Гладкова К.С., 2016 г).

У новорожденных с клиническими проявлениями данных синдромов наблюдаются достоверно большее число осложнений периода новорожденности:

тяжелая асфиксия, анемия, полицитемия, поражение центральной нервной системы, кардиопатии (стеноз легочной артерии, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП) и др) (Сичинава Л. Г., и соавт., 2003; Ramen H. Chmait и соавт. 2015 г). Обзор литературы показал, что у детей с внутриутробной задержкой роста плода достоверно чаще диагностируется респираторный дистресс-синдром (РДС), при котором проводилась терапия путем введения препаратов экзогенного сурфактанта, однако показания для введения сурфактанта чаще отмечались у реципиентов. Данные спорные, требуют дальнейшего изучения (Erin V. и соавт., 2016). Противоречивые результаты получены при анализе частоты ГЗФАП: среди детей с внутриутробно диагностированным синдромом фето-фетальной трансфузии частота ГЗФАП выше среди реципиентов, однако потребность в проведении хирургической коррекции достоверно чаще отмечается у доноров (Lopriore E., 2015).

Наряду с совершенствованием акушерской тактики, направленной на своевременную диагностику и определение оптимальных сроков родоразрешения, важна разработка методов, направленных на оптимизацию интенсивной терапии новорожденным детям от беременностей, осложненных синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержкой роста плода (Rossi C. A., 2014). Особенно важен тот факт, что ввиду преждевременного родоразрешения в изучаемой когорте детей велика доля новорожденных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), что усугубляет тяжесть течения основного заболевания.

В литературе недостаточно работ, посвященных сравнительному анализу исходов среди детей без внутриутробной коррекции фето-фетального синдрома и с внутриутробно проведенной лазерокоагуляцией патологических анастомозов. Есть указания на снижение частоты респираторного дистресс-синдрома новорожденных после проведенной внутриутробно терапии ФФТС, в том числе требующего проведения инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (McGillick E. V., 2016). В то же время недостаточно изучен гемодинамический статус у детей с синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки

роста плода, который зачастую обуславливает тяжесть клинической картины в данной группе детей. Отдельные авторы указывают на стойкую артериальную гипотонию в когорте детей с внутриутробно проведенной коррекцией синдрома фето-фетальной трансфузии, однако нет точных данных, в каком случае чаще отмечается данная тенденция, среди доноров или реципиентов (*Gray P. H. и др., 2016*).

Исследования затронули и инфекционно-воспалительный статус у детей с синдромом фето-фетальной трансфузии: частота раннего неонатального сепсиса ниже среди новорожденных с внутриутробно проведенной лазерокоагуляцией анастомозов, но при этом выше в сравнении с группой детей без синдрома фето-фетальной трансфузии (*Van Kempen L. E., 2016*). Частота цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) инфекции также выше в группе детей с внутриутробно диагностированным синдромом фето-фетальной трансфузии, однако сложно сказать, у донора или реципиента тяжелее клиническое течение. У новорожденных реципиентов с фето-фетальным трансфузионным синдромом гиперволемиа и перегрузка сердца зачастую приводит к полнокровию и повреждению клеток печени и таким образом, она сильнее подвержена вирусному поражению (*Nakajima J., 2010*). Эти исследования пилотные, их результаты требуют дополнения.

Такие осложнения монохориальной беременности, как синдром фето-фетальной трансфузии и селективная задержка роста плода, как было изложено ранее, достаточно редкие заболевания в популяции. В связи с этим были проведены пилотные исследования, направленные на выявление эпигенетических маркеров и изучение экспрессии и полиморфизма ряда генов, с целью определения как частоты развития заболевания, так и частоты осложнений и неблагоприятных исходов (*Marsit C.J. и др., 2013; Schreiner F. и др., 2014*). Полученные данные дискуссионны.

Степень разработанности темы исследования:

В последние годы проблеме осложненных многоплодных монохориальных беременностей уделяли внимание как зарубежные, так и отечественные авторы. Несмотря на научную значимость, практическую пользу и большой интерес

исследователей, особенности течения раннего неонатального периода детей, рождённых в результате многоплодных монохориальных беременностей недостаточно изучены. Это приводит к отсутствию алгоритмов выхаживания таких пациентов.

Существенный вклад в исследование проблемы осложнений, развивающихся при многоплодной монохориальной беременности, внесли такие исследователи, как Quintero R.A., Loprione E. Dan V. Valsky, L Lewi. В их трудах впервые сформулирована классификация ФФТС и ССЗРП, хорошо изложены особенности течения беременности, даны алгоритм ведения беременных женщин с осложненными беременностями, описаны и предложены методы терапии, в том числе хирургическое внутриутробное лечение ФФТС. В наибольшей части эти исследования охватывают только лишь период беременности, не рассматривая период новорожденности, нет данных по дальнейшей тактике ведения детей, рожденных в результате данных беременностей. Эта проблема остается актуальной, принимая во внимание рост частоты многоплодных, в том числе монохориальных беременностей.

Среди отечественных авторов стоит выделить Костюкова К.В, Гладкову К.А., Сакало В.А, которые в настоящее время составляют группу хирургов, занимающихся и совершенствующих фетальную хирургию в России, применяющих метод селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты для лечения тяжелейших беременных пациенток с ФФТС на базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор Г.Т.Сухих).

Много исследований было проведено для разработки клинических протоколов и рекомендаций по неонатологии посвящённых особенностям респираторной терапии, шоку, энтеральному питанию и многим другим аспектам у новорожденных детей. Благодаря Дегтяреву Д.Н., .Ионову О.В., Крючко Д.С., Киртбая А.Р., Рындиному А.Ю., Балашовой Е.Н., Нароган М.В., Грошевой Е.В. и многим другим были четко сформулированы алгоритмы выхаживания глубоко недоношенных новорожденных в условиях отделений реанимации и интенсивной

терапии новорожденных. в с В результате проведенного нами исследования в сочетании изложенными фундаментальными индивидуализирован подход и предложены новые схемы терапии детей, рожденных в результате многоплодных монохориальных беременностей, персонифицирован подход с целью улучшения краткосрочных и долгосрочных исходов.

Цель исследования:

Оптимизировать тактику выхаживания новорожденных детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности осложненной синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода.

Задачи исследования:

- 1) Определить клиническую значимость перинатальных факторов, влияющих на состояние детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности.
- 2) Провести анализ неонатальной заболеваемости и смертности детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности, в зависимости от сроков внутриутробного хирургического лечения синдрома фето-фетальной трансфузии.
- 3) Определить оптимальный объем первичных реанимационных мероприятий в родильном зале у детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности, осложненной синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода.
- 4) Проанализировать тяжесть дыхательных расстройств и эффективность методов респираторной терапии в раннем неонатальном периоде у детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности.
- 5) Определить особенности центральной гемодинамики и эффективность кардиотонической терапии в раннем неонатальном периоде у детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности.

б) Научно обосновать комплекс лечебно-диагностических мероприятий, направленный на снижение заболеваемости и смертности детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности.

Научная новизна

Впервые изучены особенности течения неонатального периода и исходы перинатальных заболеваний у детей от монохориальных беременностей, осложненных синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержкой роста плода.

Впервые использован комплексный подход к оценке факторов, влияющих на исходы перинатальных заболеваний у детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности.

Впервые проведен сравнительный анализ состояния новорожденных детей с фето-фетальным трансфузионным синдромом (ФФТС), у которых проводилась внутриутробная лазерная фотокоагуляция сосудистых анастомозов плаценты и детей без проведенного внутриутробного лечения. На основе полученных данных научно обоснован оптимальный срок проведения селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты.

Впервые изучены предрасполагающие факторы, частота и характер инвалидизирующих осложнений – внутрижелудочковые кровоизлияния 3 степени (ВЖК), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), тяжелые геморрагические поражения ЦНС, тяжелая форма бронхолегочной дисплазии, ретинопатия 3 стадии - у детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности.

Научно обоснован комплекс лечебно-профилактических мероприятий в неонатальном периоде в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Выявлено, что дети от многоплодных беременностей имеют высокий риск перинатальной патологии. Если же речь идет о многоплодной монохориальной беременности, осложненной синдромами ФФТС и синдромом селективной задержки роста плода (ССЗРП), риски возрастают в более чем 2 раза. Летальность

в группе детей от таких беременностей выше, чем среди одноплодных или детей от дихориальных беременностей. В связи с этим, возникает потребность углубленного изучения неонатального периода этих пациентов, для разработки клинических рекомендаций, направленных на изменение подходов выхаживания в самой компрометированной группе детей.

По результатам проведенного исследования был научно обоснован дифференцированный подход к выбору стартовой респираторной, кардиотонической и вазопрессорной терапии у детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности, осложненной синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода.

Методология и методы исследования

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили работы зарубежных и отечественных авторов по теме исследования. Объектами исследования являлись дети, наблюдавшиеся в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. При проведении исследования использованы клинико-анамнестические, лабораторно-инструментальные методы. Сведения о каждом пациенте были занесены в базу данных ПК, выполненную в стандартной форме программного приложения Excel (версия: Microsoft Office Excel 2018). Обработка результатов осуществлялась с помощью методов математической статистики. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 22 и StatTech v. 1.2.0. Полученные результаты систематизированы, изложены в главе «Результаты собственных исследований». Сформулированы выводы, практические рекомендации.

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГАО УВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (протокол заседания номер 01-18 от 17 января 2018 года).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. С учетом интересов ребенка при постановке диагноза ФФТС или ССЗРП требуется персонафицированный подход ведения беременности: расширение показаний для проведения кесарева сечения, применение антикоагулянтной

терапии, увеличение частоты УЗИ плодов, для раннего выявления осложнений и своевременного проведения внутриутробной селективной лазерофотокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты.

2. Дети от многоплодных монохориальных беременностей, осложненных синдромами фето-фетальной трансфузии и ССЗРП, имеют высокий риск тяжелых, потенциально инвалидизирующих осложнений, таких как ВЖК 2-3 степени, ПВЛ. Сочетание таких факторов, как применение добутамина в стартовой схеме кардиотонической терапии в первые сутки жизни и перевод на ИВЛ после 72 часов жизни, могут повышать риск неблагоприятного исхода у данной категории новорожденных детей.

3. Внедренный комплекс лечебно-диагностических мероприятий для беременных женщин и новорожденных детей, родившихся в результате осложненных монохориальных беременностей, включающий в себя оптимизацию сроков проведения лазерокоагуляции сосудистых анастомозов, изменение стартовой кардиотонической терапии, своевременный перевод на инвазивную респираторную поддержку, снижают риски развития инвалидизирующих и летальных осложнений у данной категории пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия; группа научных специальностей – клиническая медицина. Результаты исследования соответствуют областям исследования специальности, а именно п. 1 – Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста; п. 2 – Совершенствование технологий вскармливания / питания, нутритивной, микронутриентной поддержки (в том числе с учетом микробиома), здоровых, детей с особыми потребностями, до и после хирургического вмешательства / трансплантации, в условиях интенсивной терапевтической / реанимационной поддержки; п. 3 – Оптимизация научно-исследовательских

подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Проведенный объем исследований в полной мере достаточен для обоснования выводов. Методики исследований современны и разнообразны. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, доказывается объемом исследований и использованием большого комплекса методов исследований. Выводы логически вытекают из материалов исследований, в полной мере отражают поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатами проведенных исследований. Данные, представленные в диссертации, полностью соответствуют первичным материалам.

Основные положения диссертации и результаты работы представлены, доложены и обсуждены на XII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезиология и реанимация в акушерстве и неонатологии» Москва 2019 г.

Апробация работы проведена на заседании апробационной комиссии кафедры неонатологии КИДЗ имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) (протокол № 04-19 от 26 апреля 2019 г). Повторная апробация, по результатам внедренных в лечебный процесс методов терапии, проведена на заседании апробационной комиссии кафедры неонатологии КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) (протокол № 11-22 от 18 ноября 2022 г).

Личный вклад автора

Автором проведен подбор литературных данных по теме диссертации, выбрана цель и задачи исследования, выполнен подбор пациентов с учетом выделенных критериев включения и исключения. Автор лично участвовал во взятии

биологического материала на исследование, интерпретации лабораторных показателей, в статистической обработке полученных данных. Автором лично осуществлялось оказание помощи новорожденным детям, родившимся в результате осложненных и неосложненных многоплодных монохориальных беременностей.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе отделения реанимации и интенсивной терапии им. профессора А.Г. Антонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в публикациях.

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы: 2 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, характеристику материала и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, иллюстрирована рисунками и таблицами. Библиографический указатель включает 137 работ: 18 - на русском языке и 119 - на английском языке. Работа иллюстрирована 37 рисунками, 49 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Многоплодной называется беременность, при которой интракорпорально развиваются две и более зиготы и/или одна, но разделившаяся; причем, зиготы могут быть образованы как в одном, так и в разных овуляторных циклах, вне зависимости от количества плодов/новорожденных к концу беременности/родов [1].

Проблема многоплодной беременности остается одной из самых актуальных в современном акушерстве в связи с неуклонным ростом ее частоты во всем мире и многочисленными перинатальными осложнениями [2, 3]. На сегодняшний день доказано, что монохориальный (МХ) тип плацентации относится к факторам высокого риска осложнений для матери и плода, а показатель перинатальной смертности при монохориальной двойне в 3-4 раза превышает таковой при дихориальной [4, 5].

Рост частоты многоплодных беременностей косвенно обусловлен широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий. Важно отметить, что растет количество не только dizиготных, но монозиготных двоен.

Монозиготная двойня после применения вспомогательных репродуктивных технологий, по разным данным, возникает в 0,6-12,5% случаев, что обуславливает и увеличение количества монохориальных многоплодных беременностей. Многоплодная беременность составляет примерно 3% в структуре рождаемости, а в структуре перинатальной смертности достигает 14% [6, 7]. По совокупности исторических данных в мире, начиная с 1950-х по 1970-е гг., наблюдался резкий спад многоплодных беременностей. Но данная ситуация сохранялась до 1998 г., далее отмечался рост. Вероятнее всего, число dizиготных двоен стало увеличиваться в результате увеличения возраста матери и применения современных методов лечения бесплодия. После применения вспомогательных репродуктивных технологий на 100% случаев двойни стали рождаться в 20-30%, а тройни – в 30-40%. Однако с 2000 г. это процентное соотношение изменилось в

результате выполнения операции редукции одного плода. В 2006 г. частота многоплодных родов составила 32,2 случая на 1000 родов [8, 9]. Статистические данные относительно перинатальных исходов среди детей от многоплодных беременностей показали, что дети из двойни в пять раз чаще гибнут в течение первого месяца жизни, чем дети от одноплодной беременности, а дети из тройни – в 15 раз чаще. Как уже было описано ранее, возраст женщины влияет на многоплодность: чем старше женщина, тем больше у нее вероятность забеременеть двойней, что напрямую связано с применением ВРТ. По разным данным, среди женщин старше 45 лет роды двойней составили 20% родов, а среди женщин в возрасте от 20 до 24 лет - только 2% [10, 11].

Многоплодная беременность, особенно после применения вспомогательных репродуктивных технологий в совокупности с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом, характеризуется более высоким риском возникновения разнообразных осложнений, таких как самопроизвольные аборты и преждевременные роды, гестационная артериальная гипертензия, кровотечения (как при беременности, так и послеродовые), анемия, преждевременный разрыв плодных оболочек и многие другие [9, 12].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в развитых странах материнская смертность составляет менее 1%. Абсолютное большинство случаев происходит в Азии и Африке (примерно 90%) и других развивающихся странах (10%). Таким образом, получается, что в развивающихся странах гибнет 1 из 48 беременных женщин, а в развитых – 1 из 1800 [13, 14]. Учитывая возрастание частоты осложнений во время многоплодных беременностей в сравнении с одноплодной, можно сделать вывод, что многоплодная беременность сама по себе предрасполагает к материнской смертности.

К одному из наиболее неблагоприятных вариантов многоплодия относится монохориальная беременность. Из всех двоен беременность монохориальной двойней составляет 20–30% [5].

Перинатальная заболеваемость при многоплодной беременности выше, чем при одноплодной. При многоплодной монохориальной беременности перинатальная

заболеваемость выше, чем при дихориальной [15]. При беременности монохориальной двойней риски, в первую очередь, обусловлены развитием у плодов таких осложнений, как синдром фето-фетальной трансфузии (10–15%), селективная задержка роста одного плода (12–25%), а также преждевременными родами у матери и неврологической патологией у плодов. [16].

1.1 Синдром фето-фетальной трансфузии

Синдром фето-фетальной трансфузии является серьезным осложнением монохориальной беременности. Проявляется в виде постоянного несбалансированного, патологического сброса крови от одного близнеца (донора) к другому (реципиенту) [17]. При поздней диагностике и отсутствии своевременного и в то же время верного лечения данное осложнение ассоциируется с высоким риском перинатальной смертности и заболеваемости ввиду сочетания множества осложнений. Распространенность данного осложнения, в среднем, составляет 10-15%, или приблизительно 1 из 2000 беременностей [18].

ФФТС может развиваться на любом сроке беременности, подавляющее большинство случаев развивается во втором триместре, между 15 и 25 неделями. Без проведенной внутриутробной коррекции ФФТС, беременности с данным осложнением, ассоциированы с высоким риском перинатальной заболеваемости и смертности. Отмечающаяся на ранних стадиях дискордантность количества околоплодных вод может являться причиной выкидыша, преждевременного начала родовой деятельности. Тяжелые нарушения сердечно-сосудистой системы и прогрессирующая сердечная недостаточность могут приводить к гибели одного или на поздних сроках и обоих [19].

Впервые синдром фето-фетальной гемотрансфузии был описан в 1882 г в Германии акушером-гинекологом Фридрихом Шатцем (Friedrich Schatz, 1841—1920). Он сообщал о трех случаях многоплодной беременности с нетипичными сосудистыми анастомозами в плаценте. Ф. Шатц также описал особенности

фенотипа близнецов, охарактеризовав их как результат гемодинамических изменений. На протяжении столетия гипотеза, озвученная Ф. Шатцем, о плацентарном кровотоке между плодами являлась центральной в попытке объяснить развитие синдрома фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС) [20].

Особенности ангиоархитектоники плаценты при монохориальной беременности, в виде наличия анастомозов между системами кровотока плодов, являются обязательным фактором в возникновении ФФТС [21].

Плацентарные анастомозы делятся на 3 вида: артерио-венозные (AV), артерио-артериальные (AA) и вено-венозные (VV). При наличии глубоких AV-анастомозов развитие ФФТС отмечается в 99% случаев. Посредством сообщения с общим котиледоном, кровь через глубокие AV-анастомозы направляется из артерий одного плода в вены другого. Недостаток поверхностных AA- и VV-шунтов приводит к неравномерному распределению кровяного давления в сосудах обоих близнецов и, как следствие, вызывает однонаправленный ток определенного объема крови плода-донора в вены плода-реципиента. В свою очередь, проведенные постнатальные исследования сосудов плаценты выявили тесную взаимосвязь между отсутствием поверхностных AA шунтов и возникновением ФФТС [1, 21].

Рассматривают две формы ФФТС: острую и хроническую. Однако отдельно выделяют еще две формы: акардическую (акардия) и так называемую TAPS (Twin Anemia-Polycythemia Sequence).

Хроническая форма СФФТ возникает в III триместре беременности, характеризуется образованием полигидроамниона у реципиентов и олигогидроамниона у донора. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) можно диагностировать увеличенный мочевой пузырь реципиента, однако затруднена диагностика мочевого пузыря у донора, при тяжелых случаях его практически невозможно различить. Кроме того, отмечается ярко выраженная дискордантность в размерах и массе тела обоих близнецов [21].

Острая форма синдрома фето-фетальной трансфузии характеризуется внезапным перепадом кровяного давления в системе кровотока обоих близнецов и, как следствие, острой анемией одного близнеца (донора) и острой полицитемией другого (реципиента). Острая форма зачастую возникает при начале схваток или в момент родов. Различают 2 разновидности острой формы ФФТС: перинатальную и постмортальную. Перинатальная форма имеет следующую структуру. Сокращения матки и изменение положения тела обоих плодов, а, следовательно, и перепады давления в системе трансплацентарного кровотока являются триггерами раскрытия глубоких АВ-шунтов между плодами и быстрого сброса крови от одного плода (донора) к другому (реципиенту) [22]. В тяжелых случаях это может привести к гиповолемическому шоку донора и острой полицитемии реципиента, что требует немедленного медицинского вмешательства. Постмортальная форма острого ФФТС возникает при внутриутробной гибели одного из плодов при начале схваток или на момент родов (интранатальная смерть). Возникающие при этом резкие перепады давления в системах кровотока обоих близнецов ведут к раскрытию глубоких AV-анастомозов и межплодовой гемотрансфузии от живого плода к мертвому. Это состояние является угрожающим жизни ребенка, так как развивающаяся в результате быстрой кровопотери острая анемия и гиповолемический шок могут привести к смерти второго плода. В отличие от хронической формы синдрома фето-фетальной трансфузии, острая форма может быть диагностирована только постнатально по выявлению высокой разницы в уровне гемоглобина обоих близнецов. Имеются данные, что в случаях коротко протекающей острой формы ФФТС (например, при быстрых родах) благодаря еще не начавшейся гемодилуции крови уровень гемоглобина донора может находиться в пределах нормальных значений [9]. А такие эхографические признаки, как поли/олигогидроамнион, разница в размерах и массе тела близнецов, могут отсутствовать в связи с внезапностью возникающего острого процесса. В случае постмортальной формы ФФТС выживший близнец имеет 18—34% риск неврологических нарушений и 15% риск смерти в первые недели после рождения.

Тяжелейшей формой ФФТС является акардия, встречается примерно в 1 случае многоплодной беременности на 35 тыс. и поражает 1% пар монохориальных близнецов [23]. По непонятным причинам на определенном сроке гестации в сосудах одного из плодов (донора) повышается артериальное давление. Это вызывает раскрытие АА- и VV-анастомозов между системами кровообращения плодов и течение крови приобретает однонаправленный характер в сторону плода-реципиента, его сердце останавливается, не справляясь с резко возросшей сопротивляемостью нормальному кровотоку, и последний приобретает характер ретроградного. На доплерографии этот признак выявляется в виде обратного тока крови в пупочной артерии плода-реципиента. В результате многочисленных мальформаций и острой полиорганной недостаточности плод-реципиент погибает, однако его сосудистое русло не запустевает, снабжаемое кровью посредством возросшей силы сокращений миокарда плода-донора. Таким образом, сердце живого плода (донора) несет двойную нагрузку, обеспечивая ток крови не только по сосудам самого плода, но и по системе анастомозов в сосуды мертвого близнеца (реципиента). Спустя некоторое время в работе перегруженного сердца возникает декомпенсация и второй плод погибает от явлений выраженной сердечной недостаточности [24].

Одной из атипичных форм течения хронического ФФТС является TAPS (анемия/полицитемия близнецов). При этой форме, несмотря на выраженную дискордантность в уровне гемоглобина и повышение уровня ретикулоцитов в крови донора, классические доплеро- и эхокардиографические признаки ФФТС отсутствуют. Данное явление встречается на более поздних сроках гестации, и перинатальная смертность выражена в меньшей степени по сравнению с «классическим» хроническим ФФТС. TAPS может быть диагностирована только постнатально [25, 18].

В диагностике ФФТС можно выделить несколько этапов.

1 этап – диагностика. Для начала определяют монохориальность беременности визуализацией единственной плаценты. Однако могут быть сложности визуализации, например, при многоплодности большего порядка (тройни и т.д.).

При монохориальной диамниотической двойне по данным УЗ-исследования визуализируется полигидроамнион одного плода и олигогидроамнион второго плода. Однако при моноамниотической двойне, у которой из-за отсутствия разделительной мембраны не образуется поли/олигогидроамнион, диагностическим критерием может служить разница в наполнении мочевого пузыря либо доплерография.

2 этап — это определение стадии синдрома фето-фетальной трансфузии. Классификация синдрома фето-фетальной трансфузии была описана еще в 1999 г R. Quintero и соавт, и основывается на следующих УЗИ-критериях [26, 27]:

- I стадия — мочевой пузырь визуализируется;
- II стадия — мочевой пузырь не визуализируется (в течение 60 мин УЗИ);
- III стадия — изменение нормальной доплерографии: а) отсутствие или реверсия конечного диастолического тока в пупочной артерии (Absent or reverse end-diastolic velocity in the umbilical artery — UA-AREDV); б) реверсия кровотока в венозном протоке во время систолы предсердий (Reverse flow in the atrial contraction waveform of the ductus venosus — RFDV); в) пульсирующий венозный ток в пуповине (Pulsatile umbilical venous flow — PUVF);
- IV стадия: водянка одного из близнецов (определяется как гидроперикард, гидроторакс, анасарка);
- V стадия: гибель одного/обоих близнецов.

Ввиду особенностей архитектоники сосудов плаценты плаценты, отмечающегося патологического сброса крови от одного плода (донора) к другому (реципиенту) сердечно-сосудистая система близнецов проходит ряд изменений. У реципиента отмечается гиперволемиа и как результат, повышение преднагрузки, сердечного выброса, артериального давления [28]. Патогенез развития гипертензии реципиента также включает в себя запуск ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): происходит трансфузия ренина и эндотелина через сосудистые анастомозы от плода-донора, активизируется РААС плода-реципиента, которая совместно с эндотелином вызывает вазоспазм, повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и увеличение постнагрузки [29,

30]. При отсутствии своевременной коррекции ФФТС, сохранении и усугублении гиперволемии, а также под влиянием ангиотензина II и эндотелина, происходит нарастание тяжести сердечной недостаточности, ввиду постепенного ремоделирования сердечно-сосудистой системы. У плода – реципиента формируется гипертрофия миокарда, преимущественно правого желудочка, увеличение размеров сердца и атрио-вентрикулярная регургитация, прогрессирует диастолическая и развивается систолическая дисфункция со снижением сократительной способности миокарда [31, 32]. У плода – донора, как правило, нарушения сердечно-сосудистой системы нарастают позднее, в связи со сниженным объемом циркулирующей крови. На фоне сохраняющейся длительной гиповолемии также активируется РААС, с дальнейшим повышением ОПСС, и формированием гипертрофии миокарда при декомпенсации состояния [28, 32, 33]

Существуют различные способы лечения ФФТС в акушерской практике: консервативная терапия с использованием препаратов из группы нестероидных противовоспалительных, кортикостероидов, сердечных гликозидов, и оперативное лечение в виде проведения амниоредукции, септостомии, селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты.

Консервативное лечение имеет скорее исторический интерес. В настоящий момент данная терапия не проводится в связи с недоказанной эффективностью [34].

Амниоредукция (амниоцентез с дренированием амниотической жидкости) является технически простой процедурой, однако требует четкого определения объема дренируемой жидкости с расчетом индекса амниотической жидкости (amniotic fluid index — AFI) и выбора механизма дренирования (аппаратом или вручную). Однако этот способ лечения не устраняет причину синдрома фето-фетальной трансфузии, что может потребовать проведения очередного амниоцентеза. Функционирующая гемотрансфузия между плодами через некоторое время потребует очередного амниоцентеза [21, 23].

Второй метод терапии ФФТС септостомия – искусственное создание моноамниотической полости у диамниотических близнецов. Как и амниоредукция,

данный метод лечения не является этиотропным. По результатам лечения обе методики показали 78% (амниоредукция) и 80% (септостомия) выживаемости, по крайней мере, одного близнеца. Высокий риск перекрута пуповин псевдомоноамниотических близнецов послужил причиной отказа от использования данной процедуры в пользу амниоредукции [21].

Селективная лазерная фотокоагуляция сосудов направлена на физическое прерывание сосудистых анастомозов, что ведет к устранению процесса межплодовой гемотрансфузии [34]. Оперативная техника позволяет выявить все плацентарные сосудистые анастомозы и провести их облитерацию. Лазерная фотокоагуляция сосудов была впервые предложена De Lia в конце 80-х годов, коагуляции подвергали все сосуды, которые обозначались как «подозрительные». В 1998 г. R. Quintero предложил новую технику лазерной терапии — селективную лазерную фотокоагуляцию сосудистых анастомозов (selective laser photocoagulation of communicating vessels — SLPCV) и методику ее проведения [35]. В целом, метод селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов способствует 85—92% выживания, по меньшей мере, одного из близнецов независимо от стадии синдрома. Напротив, вероятность выживания второго плода колеблется от 44% до 68% и зависит от степени тяжести синдрома фето-фетальной трансфузии [36].

Главными осложнениями всех хирургических методов лечения СФФТ являются преждевременный разрыв плодных оболочек, кровотечение в полость амниона или плацентарная гематома, преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды, осложнения со стороны матери (эмболия околоплодными водами, кровотечение в результате преждевременной отслойки плаценты) [37].

1.2 Синдром селективной задержки роста плода

Кроме фето-фетального трансфузионного синдрома еще одним грозным осложнением монохориальной многоплодной беременности является синдром селективной внутриутробной задержки роста плода. Характеризуется ССЗРП тяжелой задержкой внутриутробного роста одного близнеца (ниже 10-го

перцентиля) и дискордантностью в массе близнецов, однако значительная разница в массе не всегда обязательна для постановки диагноза, разница в массе тела более 25% встречается лишь в 11-19% случаев [38]. Данное осложнение, так же как и ФФТС ассоциировано высоким риском перинатальной смертности и заболеваемости [39]. Единого мнения среди специалистов относительно критериев для постановки диагноза селективной задержки роста плода нет. В совокупность критериев данного осложнения входят: дискордантность в весе у близнецов более 25%, вес близнеца с задержкой роста менее 10-го перцентиля, окружность живота плодов [38, 39].

Одним из основных критериев для постановки диагноза ССЗРП и прогнозирования исходов беременности, при данном осложнении, является доплерометрия кровотока в артерии пуповины.

Основной механизм внутриутробной задержки роста плода заключается в наличии патологических анастомозов между участками плаценты, снабжающими разных близнецов при монохориальной плацентации. Из-за непропорционального распределения плацентарной массы между близнецами и зачастую патологическим, краевым прикреплением пуповины происходит ухудшение питания одного из близнецов, результатом чего является формирование синдрома селективной задержки внутриутробного роста одного из плодов. [19, 40]. В отличие от синдрома фето-фетальной трансфузии, патологического шунтирования крови между близнецами не отмечается. Однако бывает исключение при гибели плода с задержкой внутриутробного роста, при которой есть высокий риск фето-фетального шунтирования крови от живого плода, что вызывает его гипотрофию и неблагоприятный исход. По литературным данным, гибель близнеца с задержкой в 25–30% случаев сопровождалась гибелью близнеца с большей массой тела, а постнатально неблагоприятные неврологические осложнения у этой группы детей отмечались на 30% больше чем у детей, где не отмечалось внутриутробной гибели одного из плодов [41, 42].

Е. Gratacos и соавт. в 2004 г была предложена классификация ССЗРП. Она основывалась на исследовании кровотока в артерии пуповины плода. Данная

классификация далее была доработана и изложена в 2014 г в работе Dan V. Valsky и соавт. При монохориальных беременностях с ССЗРП различают 3 типа кровотока, имеет он следующие характеристики: тип I — наличие диастолического компонента, II тип – «нулевой или реверсный» кровоток, III тип – прерывистый (интермиттирующий) кровоток [43, 44].

Современное лечение беременных с ССЗРП зачастую включает выжидательную тактику. В редких случаях при выраженной задержке внутриутробного роста одного из плодов может проводиться коагуляции сосудов пуповины плода, однако единого мнения о тактике ведения беременных монохориальными двойнями, осложненными синдромом селективной задержки роста плода, нет [45, 46, 47].

Двумя важнейшими процессами при формировании плаценты являются васкуло- и ангиогенез. Каким образом они происходят, хорошо изучено, но причина «поломки», приводящей к развитию синдромов фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода, остается неизвестной [48, 49].

Во время беременности в материнской крови растет концентрация нескольких плазматических факторов роста. Считается, что эти факторы роста участвуют в регуляции роста плода и помогают поддерживать нормальную плацентарную функцию [50]. Среди них инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 (IGF-1, IGF-2), участвующие в регуляции метаболизма плода, и их дефицит приводит как к развитию задержки внутриутробного роста плода, так и к преждевременным родам [51, 40]. Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF-A), как полагают, играет важную роль в развитии сосудов плаценты и в ангиогенезе. Одной из важных функций фактора роста эндотелия (EGF) является стимулирование роста плаценты [48]. Плацентарная дисфункция является основной патогенетической причиной синдромов фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода, изучение нарушения ангио- и васкулогенеза сосудов плаценты может играть важную роль в прогнозировании или возможности предупреждения развития ФФТС и ССЗРП [49, 52].

В одном из исследований было показано, что значительное снижение плотности сосудистой стенки в ворсинках плаценты при синдроме селективной задержки

роста плода указывает на снижение «разветвленного» ангиогенеза в течение беременности [52]. Другие исследования показали, что при селективной задержке роста плода отмечается сниженное количество ворсинок, что приводит к ухудшению ангиогенеза и кровообращения в дальнейшем. Точные причины аномальной васкуляризации при синдроме селективной задержки роста плода неизвестны [51]. Однако нарушение «гармонии» в экспрессии проангиогенных и антиангиогенных факторов в ранние сроки беременности с высокой вероятностью приводит к развитию патологических состояний. В исследовании Engineer et al. было выявлено, что экспрессия VEGF-A уменьшается во ворсинах плаценты с селективной задержкой роста плода, тогда как экспрессия PlGF увеличивается по сравнению с контрольной группой. Однако малая выборка в пилотном исследовании требует дальнейших исследований [53].

1.3 Особенности неонатального периода у детей от многоплодных беременностей, осложненных синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода

Зачастую новорождённые дети от осложнённых монохориальных беременностей недоношенные, среди них большая часть глубоко недоношенные [54, 55]. Недошенность является одним из основных факторов, обуславливающим тяжесть состояния в неонатальном периоде. Не меньшее влияние на состояние ребенка оказывают течение врожденной инфекции, нарушения гемодинамического и неврологического статусов. Дети рожденные в результате осложненных монохориальных беременностей имеют выше риски осложнений, чем недоношенные новорожденные рожденные в результате одноплодных или неосложненных многоплодных беременностей [56, 54].

При рассмотрении исходов у детей от монохориальных беременностей, осложненных синдромом селективной задержки роста плода, было выявлено, что

перинатальная смертность составляет 4.1% при I типе ССЗРП, а при II и III типах – 38,2% и 30% соответственно. При сравнении состояния пациентов статистически значимые различия отмечаются между ССЗРП I и II типов, тогда как среди типов II и III статистически значимых различий нет [53]. При II типе ССЗРП риск перинатально смертности у плода с задержкой внутриутробного роста, по сравнению с большим близнецом выше и может достигать 95%, при этом при типах I и III статистически значимой разницы данного показателя не отмечалось [54, 56].

При ФФТС и ССЗРП ведущим признаком при ранней диагностике может использоваться дискордантный вес близнецов. В литературе есть работы сравнивающие частоту смертности и заболеваемости при дискордантном весе. Так при большой разнице в массе тела частота неонатальной смертности может быть до 9,1%, тогда как при симметричном развитии плодов – 1%. Неонатальная заболеваемость также выше в данной группе детей и может достигать 21,6%. Таким образом дискордантность массы при двойне повышает частоту неонатальной заболеваемости и смертности [57].

ФФТС сопряжен с высоким риском ранней неонатальной смертности и высокой заболеваемостью. На неблагоприятные неврологические исходы и смертность в этой группе детей прямое влияние оказывает проведенное внутриутробно лечение: метод терапии, сроки его проведения. Частота неврологической заболеваемости новорожденных выше при амниоредкции в сравнении с естественным течением беременности (47,1 и 46,7%) в сравнении с внутриутробно проведенной лазерокоагуляцией сосудистых анастомозов [58].

При изучении риска развития тяжелых неврологических осложнений при разных типах ССЗРП значимая разница отмечалась только среди детей с ССЗРП I и II типов [59, 60]. При синдроме селективной задержки роста плода I, II и III типах распространенность ВЖК составила 0,6%, 8,2% и 5,4% соответственно. При I типе ССЗРП тяжелая степень ВЖК (2 степени и более) отмечалась в менее чем 1% случаев. Риск развития ПВЛ также выше при синдроме селективной задержки роста плода II типа (15,7%), в сравнении с другими типами (при I или III типах 3,5% и 11,7% соответственно) [61, 62].

Частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) у детей рожденных в результате осложнённых монохориальных беременностей крайне велика. В первую очередь, это связано с недоношенностью. Однако даже у поздних недоношенных риск может составлять до 95%, если речь идет о селективной задержке роста плода II типа; при I и II типах – 40% и 58%, соответственно [63, 64]. Достоверной разницы при оценке частоты госпитализации в ОРИТН между меньшим и большим по массе близнецом нет. Показанием для поступления детей на поздних сроках гестации зачастую являются реализация дыхательных нарушений с потребностью в проведении респираторной терапии. Дыхательные нарушения в равной степени обусловлены реализацией внутриутробной инфекции и развитием РДС новорожденных, достоверной разницы не было отмечено [65, 66]. Таким образом, II тип селективной задержки роста плода оказывает значительное влияние на течение раннего неонатального периода и развитие осложнений. Однако и при III типе селективной задержки роста плода ранний неонатальный период характеризуется непредсказуемым течением и исходами [68]. Неблагоприятное влияние синдрома селективной задержки роста плода I типа на течение раннего неонатального периода у новорожденных выражено в меньшей степени. Это может объясняться особенностями ангиоархитектоники плаценты, меньшим количеством патологических анастомозов и как результат менее выраженной плацентарной недостаточности у плода с задержкой роста. Клинически у таких близнецов будет менее выраженная дискордантность по массе [69, 70].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика основных групп исследования

Научная работа была выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор Г.Т.Сухих). Клиническая часть выполнялась в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. проф. А.Г. Антонова (заведующий – д.м.н. О.В. Ионов) института неонатологии и педиатрии (директор - д.м.н. профессор Зубков В.В.).

Проведено ретроспективное исследование 89 беременных, которые находились под наблюдением и были родоразрешены на базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2015-2018 годах.

В исследование было включено 297 новорожденных детей гестационного возраста от 25 до 39 недель. Исследование проводилось в два этапа. Первую группу составили 167 новорожденных, которым проводилось лечение в условиях ОРИТН в период 2015 – 2018 годах. Вторую группу в период с 2019 по 2020 годы составили 130 детей, которым применялся усовершенствованный комплекс лечебно-диагностических мероприятий. Проводилось сравнение исходов и длительность пребывания в условиях ОРИТ и отделения патологии новорожденных среди детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности до 2019 года и в 2019-2020 годах.

Критерии включения для всех участников исследования:

- новорожденные дети, родившиеся в результате многоплодных монохориальных беременностей двойней, в период с 1 января 2015 года по 31 декабря 2018 год, которым проводилось лечение в условиях ОРИТН.

Критерии исключения для всех участников исследования:

- новорожденные дети с множественными врожденными пороками развития, пороками сердца, генетическими патологиями, наследственными болезнями обмена веществ

- новорожденные дети, родившиеся в результате одноплодных, а также многоплодных ди-, три- и тетрахориальных беременностей.
- дети, родившиеся в результате многоплодных монохориальных беременностей двойней, не потребовавшие наблюдения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Научное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ПМГМУ им. И.М. Сеченова № 01-18 от 17 января 2018 года

2.2 Дизайн исследования

Для решения первой задачи проведено ретроспективное исследование 89 беременных.

Проведено деление на 3 группы в соответствии с типом осложнения монохориальной беременности:

- 1 группу составили монохориальные беременности, осложненные синдромом ФФТС,
- 2 группу составили монохориальные беременности, осложненные синдромом ССЗРП,
- 3 группу составили монохориальные беременности, не осложненные синдромами ФФТС и ССЗРП.

Сопоставление данных в трех группах проводилось по следующим параметрам: анамнез матери (соматический, акушерско-гинекологический) и течение настоящей беременности и родов.

Для решения второй задачи проводился анализ неонатальной заболеваемости и смертности детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности, осложнённой ФФТС, в зависимости от сроков внутриутробного хирургического лечения фето-фетального трансфузионного синдрома. Проведено исследование 40 беременностей и 69 новорожденных (у 11 женщин во время беременности отмечалась внутриутробная гибель одного плода), родившихся в результате монохориальной беременности осложненной ФФТС (Рисунок 1).

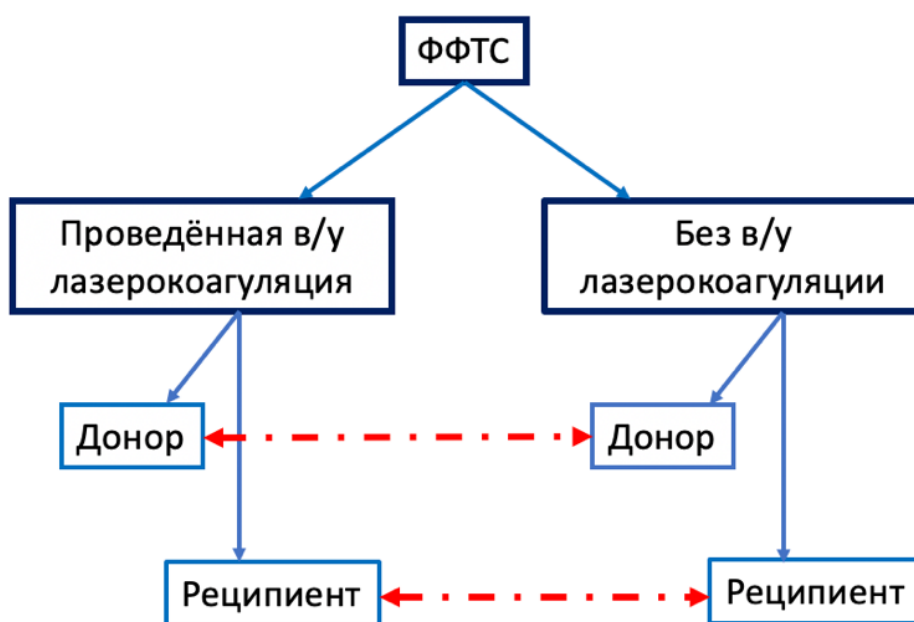


Рисунок 1 - Дизайн исследования задачи №2

Дети были разделены на 2 группы:

1-ую группу составили дети, рожденные в результате монохориальной беременности, осложненной ФФТС, с внутриутробно проведенной лазерокоагуляцией сосудистых анастомозов плаценты

2-ую группу составили дети, рожденные в результате монохориальной беременности, осложненной ФФТС, без внутриутробно проведенного лечения.

В этих группах детей проведено сравнение неблагоприятных исходов, в которые были включены летальный исход, внутриутробная гибель одного из двойни, тяжелые инвалидизирующие осложнения, развившиеся в неонатальном периоде. Целью данного анализа явилось определение связи между сроками проведенной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты и частотой неблагоприятных исходов у детей в неонатальном периоде.

Для изучения особенностей течения неонатального периода у детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности,

осложненной синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода нами проведено ретроспективное исследование 167 новорожденных детей. Исследуемые дети были разделены на 3 группы по типу осложнений во время беременности: группа 1- дети с ФФТС, группа 2 - дети с ССЗРП, и 3 группу составили дети рожденные в результате неосложненных монохриальных беременностей (группа контроля). Кроме того проводили внутригрупповое деление для детального анализа (Рисунок 2).

При проведении анализа внутри групп у детей с ФФТС было невозможно определение донор или реципиент, так как 3 пациенткам была выполнена лазерокоагуляция на раннем сроке беременности, различий по массе и уровню гемоглобина с гематокритом не отмечалось. Эти пациенты были исключены из сравнения в данной задаче.

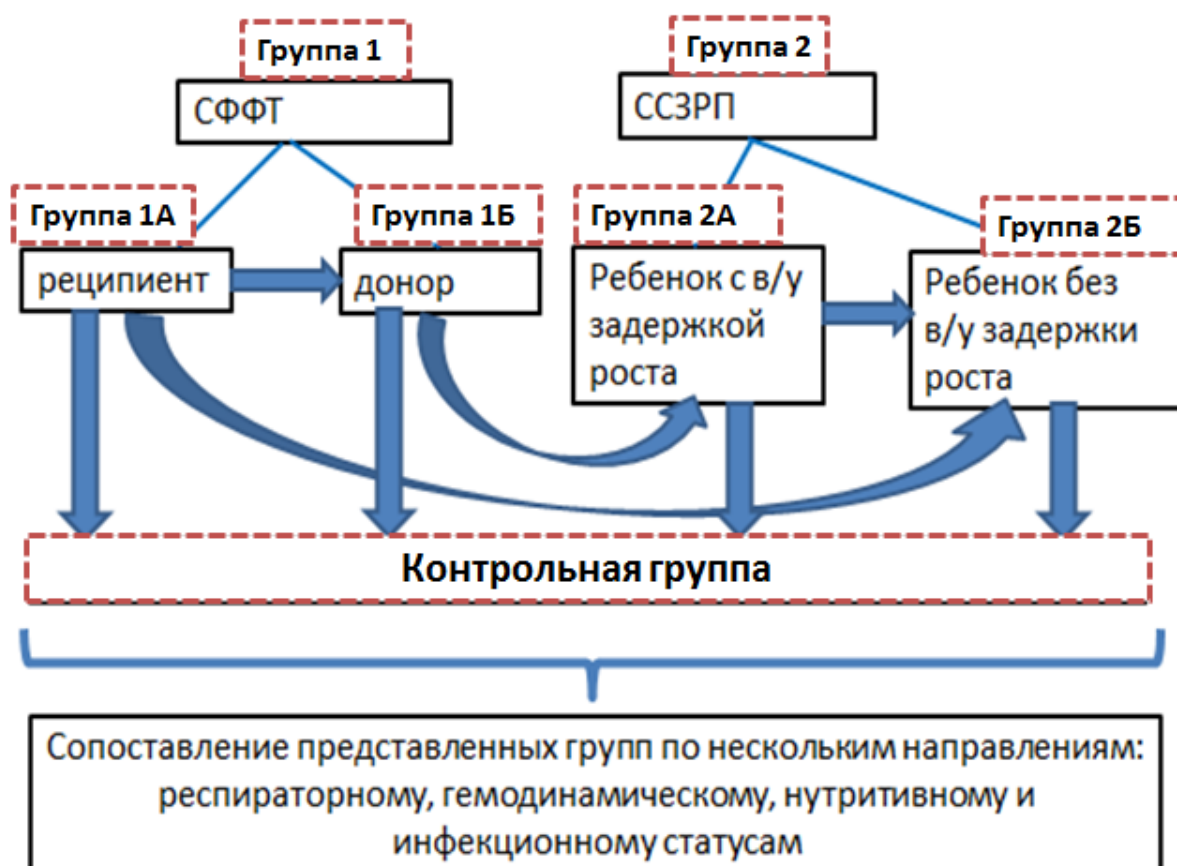


Рисунок 2- Дизайн исследования

По результатам проводимого анализа в исследуемых группах нами была поставлена задача определить оптимальный объем реанимационных мероприятий в родильном зале, дать оценку респираторного статуса, определить особенности центральной гемодинамики и эффективность проводимой в раннем неонатальном периоде кардиотонической терапии.

На основании полученных данных научно обоснован и внедрен комплекс лечебно-диагностических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и смертности детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности.

Проводили сравнение исходов и длительность пребывания в условиях ОРИТН и в отделении патологии новорожденных среди детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности до 2019 года и в 2019-2020 годах (Рисунок 3).

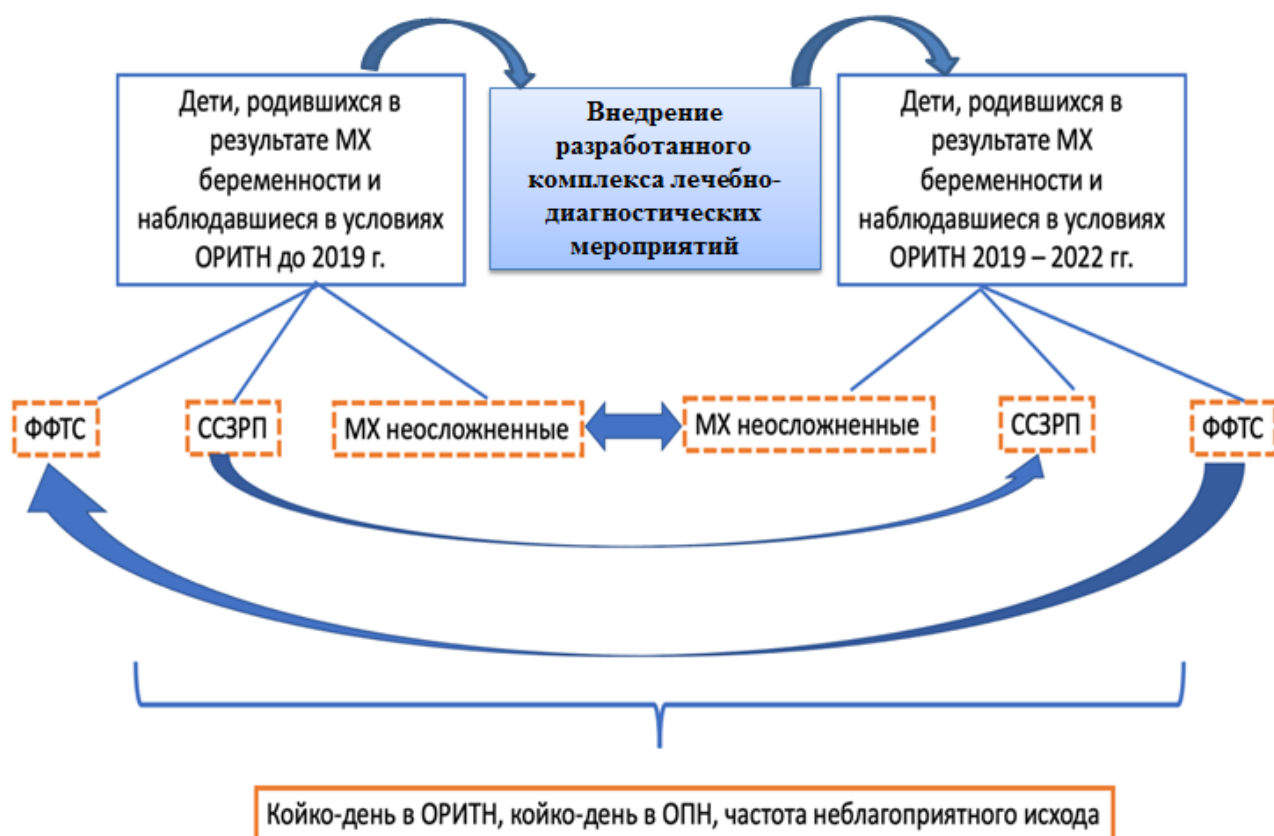


Рисунок 3 - Дизайн исследования задача № 6

2.3 Характеристика методов исследования

Научное исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России, директор академик РАН Сухих Г.Т. Новорожденные, включенные в исследование, получали лечение в ОРИТ им. проф. А.Г. Антонова (заведующий – д.м.н. Ионов О.В.) в период с 2015 по 2020 годы, в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (заведующая – д.м.н. Рюмина И.И.) и отделении патологии новорожденных и недоношенных детей №2 (заведующая – к.м.н. Грошева Е.В.) в период 2019-2020 гг.

Молекулярно – генетические исследования проводились в лаборатории молекулярно – генетических методов (заведующий отделением к.м.н.Донников А.Е.).

Лабораторные методы исследования (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, определение концентрации С-реактивного белка, биохимические исследования в сыворотке крови, исследование гемостаза и т.д.) выполняли в клинко-диагностической лаборатории (заведующая - Иванец Т.Ю.).

Клинико-anamnestический метод

Клинико-anamnestический метод включал в себя изучение анамнеза матери течение беременности и родов.

У новорожденных анализировались гестационный возраст, масса-ростовые параметры при рождении детей, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни, особенности неонатального периода, результаты клинко-лабораторных и инструментальных методов исследования, длительность проведенной респираторной терапии, потребность в проведении инотропной терапии, частота развития таких исходов и осложнений, таких как ретинопатия недоношенных, бронхо-легочная дисплазия, некротизирующий энтероколит (НЭК), ВЖК, ПВЛ.

При оценке показателей физического развития пациентов пользовались постнатальными стандартами для недоношенных новорожденных детей INTERGROWTH-21. В качестве нормального физического развития учитывались показатели в пределах от 10 до 90 перцентилей. Критерием задержки развития

принималось снижение массо-ростовых показателей входящих в интервал ниже 10 перцентилей для соответствующего гестационного возраста.

Диагноз ретинопатия устанавливали согласно международной классификации ретинопатии недоношенных, диагноз БЛД – согласно критериям А.Н. Jobe и E.Bancalari в скорректированном возрасте 36 недель, некротизирующий энтероколит – по клинико-лабораторным и инструментальным критериям по Bell. Диагноз внутрижелудочковых кровоизлияний устанавливали согласно классификации, предложенной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ). Диагноз перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) устанавли с учетом данных ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

В условиях ОРИТН респираторная терапия пациентам включенным в исследование проводилась аппаратами следующих фирм: для неинвазивное респираторной тераепии Acutronic Fabian HFO (Швейцария), при традиционной ИВЛ аппарат Avea (Viasys, США), с целью проведения высокочастотной осцилляторной вентиляции легких – Acutronic Fabian HFO (Швейцария) и Sensors Medics 3100A (США). За время наблюдения в отделении проводили мониторинг витальных функция с помощью полифункционального монитора Mindray V12 (КНР), оценивали ЧСС, SpO₂, среднее систолическое и диастолическое артериальное давление. На газовом анализаторе Radiometer ABL 800 Flex (Radiometer medical, Швейцария) ежедневно проводили мониторинг КОС и газов крови.

Лабораторные методы

1. Определение и контроль показателей уровня гемоглобина и гематокрита по данным клинического анализа крови. Клинический анализ крови выполняли в клинической лаборатории методом флюоресцентной проточной цитометрии на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XS-800i и XT-350 (Sysmex, Япония).

2. Для оценки состояния ребенка и верификации диагноза инфекционно–воспалительных заболеваний всем пациентам выполняли комплекс стандартных

диагностических процедур в соответствии с внутренними протоколами ОРИТН, включающий в себя: микробиологическое исследование крови, клинический анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы, определение концентрации маркеров воспаления (С-реактивный белок и прокальцитонинный тест), рентгенография органов грудной клетки, брюшной полости, общий анализ мочи; дополнительно при подозрении на развитие у ребенка явлений сепсиса – скрининг крови для детектирования генетического материала бактерий, вирусов и грибов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), коагулограмма. При подозрении на менингит выполняли микробиологическое исследование ликвора, бактериальный, вирусологический и грибковый скрининг ликвора методом ПЦР, клиническое и биохимическое исследования ликвора; при подозрении на инфекцию мочевыводящих путей - микробиологическое исследование мочи. Биохимические исследования производили в сыворотке крови на автоматическом биохимическом анализаторе ВА-400 (Biosystems, Испания) спектрофотометрическими и турбидиметрическими методами. Исследование коагулограммы выполняли клоттинговым и хромогенными методами на автоматическом анализаторе STA Compact.

Инструментальные методы исследования

1. Ультразвуковое исследование.

Всем новорожденным проводились ультразвуковой скрининг в 1, 3, 7 с.ж., далее 1 раз в 7-10 дней, по показаниям раньше. Оценивали наличие кровоизлияний во внутренние органы, в т.ч. внутримозговые кровоизлияния. Ультразвуковое исследование головного мозга, органов брюшной полости, почек и эхокардиография (ЭХО-КГ) проводили на приборе Philips Pure Wave (Нидерланды). Исследования выполнялись в отделении реанимации и интенсивной терапии сотрудниками отдела ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии (заведующая отделом к.м.н. Филиппова Е.А.).

2. МРТ головного мозга – по показаниям.

Магнитно-резонансную томографию проводили на аппарате Magnetom Verio с индукцией магнитного поля 3,0Т (Siemens, Германия) исследование выполняли

исследование на фоне седации, достигаемой путем ингаляционного введения препарата Севофлуран или в/в введения препарата Диазепам. При исследовании использовали специализированную педиатрическую катушку.

3. Рентгенографию органов грудной клетки выполняли в 1-е сутки жизни, далее при сохранении дыхательных нарушений в плановом порядке соответственно клиническим протоколам ОРИТН. Рентгенологическое исследование проводилось с использованием мобильного рентгеновского аппарата ITALRAY srl Compact E-100R HF X22 (Италия).

МРТ исследование и рентгенографии выполнялись сотрудниками отдела визуальной диагностики (заведующий отделом - д.м.н. Сенча А.Н.; заведующий отделением лучевой диагностики - к.м.н. Быченко В.Г.).

Статистические методы исследования

Сведения о каждом пациенте были занесены в базу данных ПК, выполненную в стандартной форме программного приложения Excel (версия: Microsoft Office Excel 2018).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 22 и StatTech v. 1.2.0. При нормальном распределении количественной переменной вычисляли среднее арифметическое (M), среднюю ошибку ($\pm m$), 95% доверительный интервал (ДИ). При ненормальном распределении количественных переменных для каждого параметра вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR) 25–75-го перцентиля. Для качественных данных определяли показатель частоты (%), а для оценки влияния факторов риска рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% ДИ. Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах проверяли соответствие нормальному распределению (тест Колмогорова–Смирнова, графический анализ данных). При нормальном виде распределения данных для оценки различий в группах использовали методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента).

При распределении признаков, отличающихся от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Сравнении переменных в более чем двух

группах проводилось с использованием критерия Краскала-Уоллиса с последующим попарным сравнением используя U-критерий Манна–Уитни, с поправкой на множественную проверку гипотез Бонферрони. Сравнение дихотомических данных и установление статистически значимых различий между ними проводили с помощью метода χ^2 Пирсона (для его вычисления прибегали к построению таблицы «2×2»). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для исследования взаимосвязи одной зависимой переменной с несколькими независимыми переменными применяли метод построения дерева решений CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Определение клинической значимости перинатальных факторов, влияющих на состояние детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности

Проведен анализ течения 89 многоплодных беременностей, из них 40 беременных с ФФТС вошли в 1 группу, 33 беременных с ССЗРП – во 2 группу, 16 неосложненных монохориальных беременностей вошли в 3 (контрольную) группу.

С целью выявления факторов, которые могли оказать влияние на внутриутробное развитие детей в исследуемых группах, нами был проведен сравнительный анализ данных соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей в трех исследуемых группах (Таблицы 1 и 2).

Таблица 1 - Особенности соматического и гинекологического анамнеза матерей

Анамнестические данные	Группа 1 (ФФТС) N=40	Группа 2 (ССЗРП) N=33	Группа 3 (контроль) N=16	p
ВОЗРАСТ МАТЕРЕЙ				
Возраст, лет Me [IQR25%-75%] (min-max)	30 [27; 35] (21-40)	31 [28; 35] (21-42)	33 [29,5;38,5] (23-44)	0,207
СОМАТИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ				
Не отягощен, абс. (%)	34 (85%)	27 (81,8%)	13 (81,3%)	0,926
Отягощен, абс. (%)	6 (15%)	6 (18,2%)	3 (18,8%)	
Пиелонефрит хронический, абс. (%)	1 (6,3%)	5 (12,5%)	5 (14,7%)	0,694
Вирус папилломы человека (ВПЧ), абс.(%)	2 (5%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0,634
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ				

Продолжение таблицы 1

Не отягощён, % абс. (%)	26 (65%)	23 (69,7%)	9 (56,3%)	0,606
Отягощён, абс. (%)	14 (35%)	10 (30,3%)	7 (43,8%)	
Эрозия шейки матки, абс. (%)	7 (17,5%)	8 (25,3%)	4 (25%)	0,749
Миома, % абс. (%)	3 (7,5%)	3 (8,8%)	2 (12,5%)	0,838
Кисты яичников, абс. (%)	1 (2,5%)	1 (2,9%)	4 (25%)	0,015 P ₁₋₂ 0,483 P ₁₋₃ 0,000 P ₂₋₃ 0,002

Таблица 2 - Особенности течения беременности и родов у матерей

Анамнестические данные	Группа 1 N=40	Группа 2 N=33	Группа 3 N=16	p
Не отягощён, абс (%)	36 (90%)	29 (87,9%)	13 (81,3%)	0,667
Отягощён, абс. %	4 (10%)	4 (12,1%)	3 (18,8%)	
Неразвивающиеся беременности (в анамнезе), абс. %	1 (2,5%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0,795
Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), абс. %	5 (12,5%)	3 (8,8%)	6 (37,5%)	0,026 P ₁₋₂ 0,325 P ₁₋₃ 0,006 P ₂₋₃ 0,001
Подтекание околоплодных вод, %	5 (12,5%)	5 (15,2%)	4 (25%)	0,507
Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), абс. %	12 (30%)	13 (38,2%)	5 (31,3%)	0,741
Амниоредукция, абс. %	25 (62,5%)	2 (6,1%)	0 (0%)	0,003 P ₁₋₂ 0,000 P ₁₋₃ 0,000 P ₂₋₃ 0,442
Внутриутробное переливание ЭМОЛТ, абс. %	3 (7,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0,149
Аntenатальная гибель одного плода, абс. %	10 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0,001 P ₁₋₂ 0,001 P ₁₋₃ 0,018 P ₂₋₃ ---

Продолжение таблицы 2

Кандидоз влагалища, абс. %	3 (7,5%)	2 (5,9%)	0 (0%)	0,539
Гестационный сахарный диабет, абс. %	1 (2,5%)	3 (8,8%)	2 (12,5%)	0,325
Характер родов				
Самопроизвольные, абс. %	6 (15%)	0 (0%)	1 (6,3%)	0,054 P₁₋₂ 0,004 P₁₋₃ 0,328 P₂₋₃ 0,104
Кесарево сечение, абс. %	34 (85%)	33 (100%)	15 (93,8%)	

Достоверных различий в возрасте матерей не отмечалось. В группе 3 статистически значимо выше была частота беременностей, наступивших с применением ВРТ. В группе 1 с ФФТС чаще, чем в группах 2 и 3, проводилась амниоредукция, как метод внутриутробного лечения. Кроме того, именно в 1 группе статистически значимо чаще имела место внутриутробная гибель одного из плодов (Таблица 2).

В интересах детей в большинстве случаев (82 - 92,1%) родоразрешение проводилось оперативным путем (проведением операции кесарева сечения) при выявлении угрозы жизни одного из плодов. В 5,9% (7) случаев преждевременные роды были самопроизвольными.

Распределение детей по гестационному возрасту представлено на Рисунке 4.

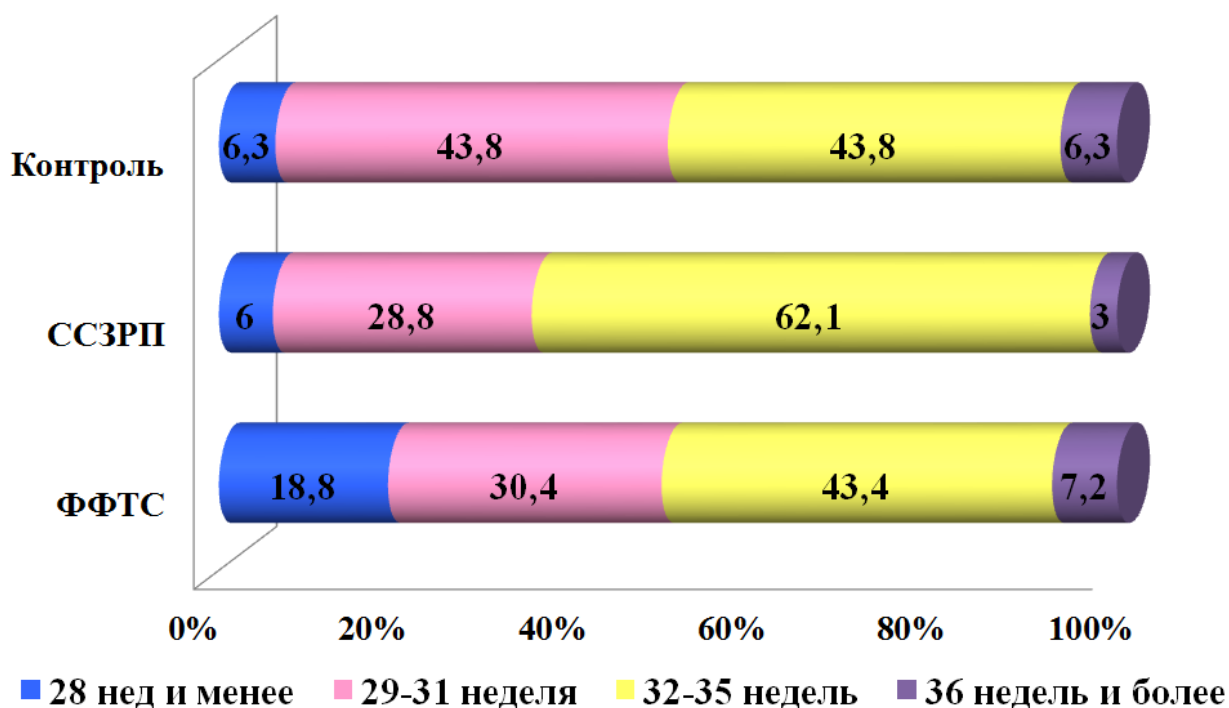


Рисунок 4 - Распределение детей в группах по гестационному возрасту

Как мы можем видеть чаще всего глубоко недоношенные дети сроком гестации менее 28 недель и менее встречались в группе с ФФТС (36 – 49,3%). Это можно объяснить высокой степенью тяжести данного осложнения беременности, часто приводящего к преждевременным родам в связи с ухудшением состояния одного или двух плодов.

В исследование было включено 167 новорожденных детей, наблюдавшихся в отделении реанимации в период с 2016 по 2019 годы. Все дети были рождены в результате монохориальных (моно- и диамниотических) многоплодных беременностей, как осложненных синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода, так и неосложненных. Все дети были разделены на 3 группы: в 1 группу были включены дети, рожденные в результате беременности, осложненной ФФТС (n=69), 2 группа – в результате беременности осложненной ССЗРП (n=66), а 3-я группа считалась группой сравнения, контрольной, в нее были включены дети, рожденные в результате монохориальной

беременности, не осложненной данными синдромами (n=32). Характеристика новорожденных детей включенных в исследование представлена в Таблице 3.

Таблица 3 - Характеристика новорожденных в изучаемых группах

Показатели		Группа 1 (ФФТС) N=69	Группа 2 (ССЗРП) N=66	Группа 3 (МХ беременности без ФФТС и ССЗРП) N=32	P
Гестационный возраст, недели Me [IQR25%-75%] (min-max)		32 [29;34] (25-39)	32,4 [30,5;34,2] (27-36)	32 [31.2;33,8] (28-36)	0,085 P ₁₋₂ 0,117 P ₂₋₃ 0,118 P ₁₋₃ 0,964
Масса тела при рождении, г Me [IQR25%-75%] (min-max)		1458 [995; 2020] (480- 3580)	1520 [1130; 1980] (370-2700)	1850 [1492; 2211] (1210-2630)	0,016 P ₁₋₂ 0,949 P₂₋₃ 0,039 P₁₋₃ 0,018
Длина, см Me [IQR25%-75%] (min-max)		40 [35; 43] (29-52)	40 [36; 43] (25-52)	42 [40; 44] (36-47)	0,028 P ₁₋₂ 0,461 P ₂₋₃ 0,111 P₁₋₃ 0,027
Апгар	- На 1 минуте, Me [IQR25%- 75%] (max-min)	7 [5; 7] (1-8)	7 [6; 7] (3-8)	7 [7; 8] (5-8)	0,017 P ₁₋₂ 0,744 P₂₋₃ 0,0060 P₁₋₃ 0,012
	- На 5 минуте, Me [IQR25%- 75%] (max-min)	7 [7; 8] (1-9)	8 [7; 8] (6-9)	8 [7; 8] (7-9)	0,088 P ₁₋₂ 0,694 P ₂₋₃ 0,129 P ₁₋₃ 0,141

По гестационному возрасту группы были сопоставимы. По массе тела и длине в исследуемых группах отмечались статистически значимые различия: у детей в группах ФФТС и ССЗРП масса тела и длина значимо отличались от массы тела и

длины детей, рожденных в результате неосложненной монохриальной беременности.

Анализировалась оценка по Апгар на 1 и 5 минуте жизни. Выявлено, что достоверно чаще у новорожденных детей с ФФТС и у детей с ССЗРП оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни была ниже, чем у детей контрольной группы. Статистически значимых различий при оценке на 5 минуте выявлено не было.

Во всех группах в подавляющем большинстве антропометрические данные соответствовали гестационному возрасту. (Таблица 4)

Таблица 4 - Характеристика антропометрических данных новорожденных

Показатель	Группы			p
	Группа 1 N=69	Группа 2 N=66	Группа 3 N=32	
Малый размер для гестационного возраста, абс. (%)	6 (9,2)	15 (22,7)	-	P₁₋₂ 0,004 P ₂₋₃ ---- P ₁₋₃ ----
Маловесный для гестационного возраста, абс. (%)	5 (7,7)	3 (4,5)	1 (3,1)	0,589
Крупновесный для гестационного возраста, абс. (%)	2 (1,5)	2 (3,0)	2 (6,3)	0,449

В исследовании 21 ребенок был малым для гестационного возраста, 9 детей были маловесными к сроку гестации, а 6 детей были крупновесными к сроку гестации. Малыми для гестационного возраста были дети из группы 1 и 2, статистически значимо чаще были дети из групп с ССЗРП (p=0,004). Несмотря на высокий процент и маловесных для гестационного возраста детей в группе ССЗРП статистически значимых различий по данному критерию выявлено не было.

Детей делили не только в зависимости от типа осложнения монохриальной беременности, но и по исходам: благоприятному и неблагоприятному. Среди неблагоприятных исходов рассматривали летальный исход, ПВЛ, БЛД тяжелой

степени, потенциально инвалидизирующие поражения ЦНС, включающие в себя как ПВЛ и ВЖК 2-3 степени, так и другие геморрагические и иные поражения ЦНС. Для каждого типа осложнения нами был проведен анализ.

Влияние материнского анамнеза, течения беременности и родов на летальный исход у новорожденных представлена в Таблице 5

Таблица 5 - Влияние материнского анамнеза, течения беременности и родов на летальный исход у новорожденных

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	Исход		p
		Летальный исход N=14	Выжившие N=153	
Тип родоразрешения, абс. (%)	Самопроизвольные роды	5 (35,7)	5 (3,3)	< 0,001
	Кесарево сечение	9 (64,3)	148 (96,7)	
Применение ВРТ, абс. (%)		3 (21,4)	24 (15,7)	0,702
Проведенная амниоредукция, абс. (%)		7 (50)	39 (25,5)	0,106
Аntenатальная гибель одного плода, абс. (%)		2 (14,3)	8 (5,2)	0,446
Подтекание околоплодных вод, абс. (%)		1 (7,1)	25 (16,3)	0,588
ИЦН, абс. (%)		10 (71,4)	45 (29,4)	0,002
Лихорадка в родах, абс. (%)		–	2 (1,3)	1
Соматический анамнез матери, абс. (%)	Неотягощенный соматический анамнез матери	13 (92,9)	125 (81,7)	0,468
	Отягощенный соматический анамнез матери	1 (7,1)	28 (18,3)	
Гестационный сахарный диабет, абс. (%)		1 (7,1)	11 (7,2)	1
Хронический пиелонефрит, абс. (%)		–	21 (13,7)	0,22
Гинекологический анамнез, абс. (%)	Неотягощенный гинекологический анамнез	9 (64,2)	103 (37,3)	0,775
	Отягощенный гинекологический анамнез	5 (35,7)	50 (32,7)	
Вирус папилломы человека, абс. (%)		2 (14,3)	3 (1,8)	0,057

Продолжение таблицы 5

Кисты яичников, абс. (%)		2 (14,3)	9 (5,9)	0,232
Миома матки, абс. (%)		1 (7,1)	15 (9,8)	1
Кандидоз влагалища, абс. (%)		1 (7,1)	8 (5,2)	0,554
Эрозия шейки матки, абс. (%)		3 (2,1)	31 (20,3)	1
Акушерский анамнез, абс. (%)	Неотягощенный акушерский анамнез	14 (100)	132 (86,3)	0,22
	Отягощенный акушерский анамнез	–	21 (13,7)	
Неразвивающиеся беременности в анамнезе, абс. (%)		–	4 (2,6)	1
Преэклампсия, абс. (%)		–	12 (7,8)	0,602
Проводилась антикоагулянтная терапия, абс. (%)		1 (7,1)	59 (38,6)	0,038

При анализе акушерского анамнеза выявлена корреляция частоты летального исхода в зависимости от, от типа родоразрешения, наличия ИЦН и проводимой антикоагулянтной (р < 0,001, р = 0,002, р = 0,038, соответственно). По остальным показателям статистически значимых различий не выявлено.

Шансы рождения живого пациента в группе, где методом родоразрешения выбрано кесарево сечение, были выше в 15,8 раза, по сравнению с группой детей рожденных в результате самопроизвольных родов, различия шансов были значимыми (95% ДИ: 3,05–83,63).

Шансы рождения живого ребенка при проведении антикоагулянтной терапии по время беременности были выше в 8,2 раза, по сравнению с группой летального исхода, различия шансов были значимыми (95% ДИ: 1,05–64,71) (Рисунок 5).

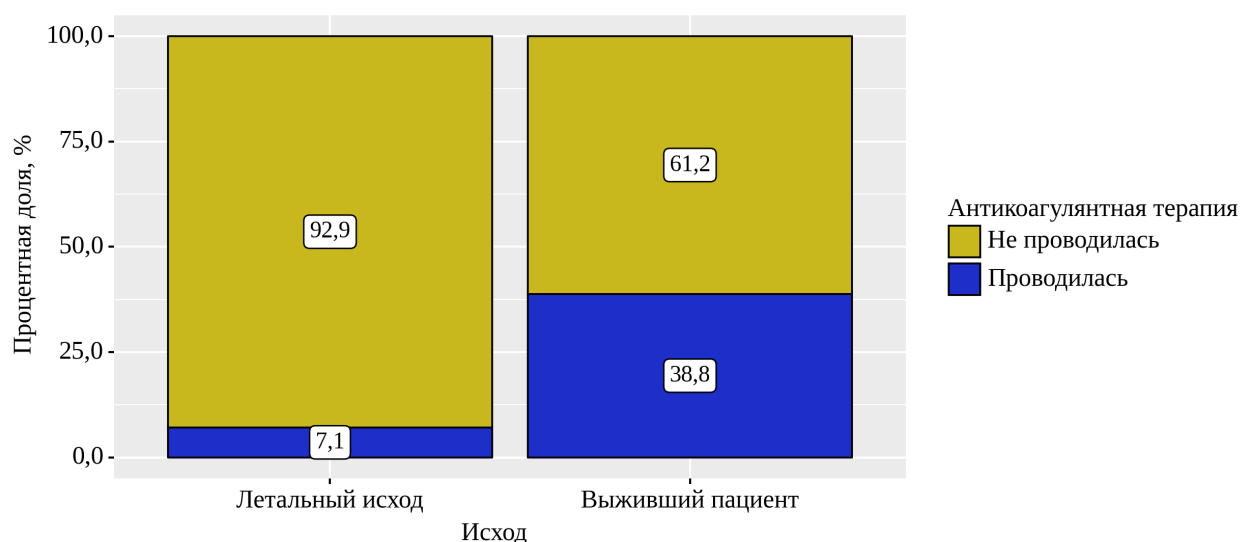


Рисунок 5 – Влияние применения антикоагулянтной терапии на рождение живого пациента

Шансы рождения живого пациента в группе, где беременность осложнялась истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН), были ниже в 5,93 раза, по сравнению с группой, где не отмечалось признаков ИЦН, различия шансов были значимыми (ОШ = 0,17; 95% ДИ: 0,04–0,62) (Рисунок 6)

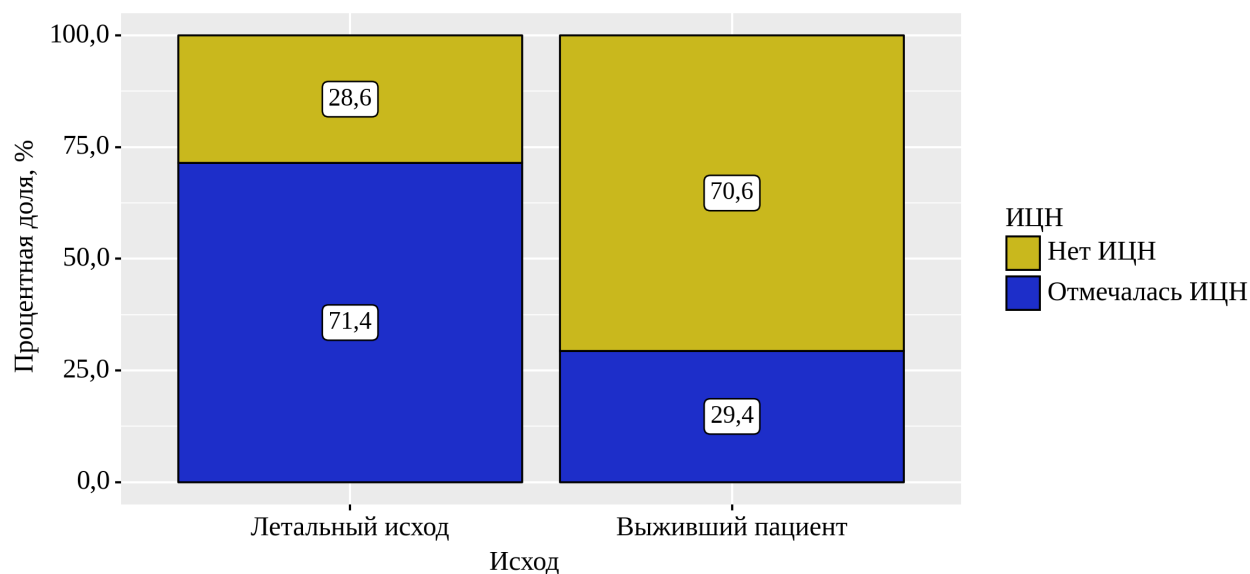


Рисунок 6 – Влияние наличия ИЦН в анамнезе на исход беременности

Достоверных различий, определяющих влияние материнского анамнеза и течения родов на развитие ПВЛ и БЛД тяжелой степени, не было установлено.

Однако при наличии в анамнезе у женщины инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ), и при применении у матери антикоагулянтной терапии выше вероятность развития ВЖК 2–3, нами были выявлены значимые различия ($p = 0,011$, $p = 0,050$ соответственно).

Риск развития ВЖК 2–3 степени в раннем неонатальном периоде, при наличии в анамнезе матери ВПЧ был выше в 13,7 раза, чем при отсутствии у женщины анамнеза ВПЧ, различия были статистически значимыми (95% ДИ: 2,126–88,115) (Рисунок 7).

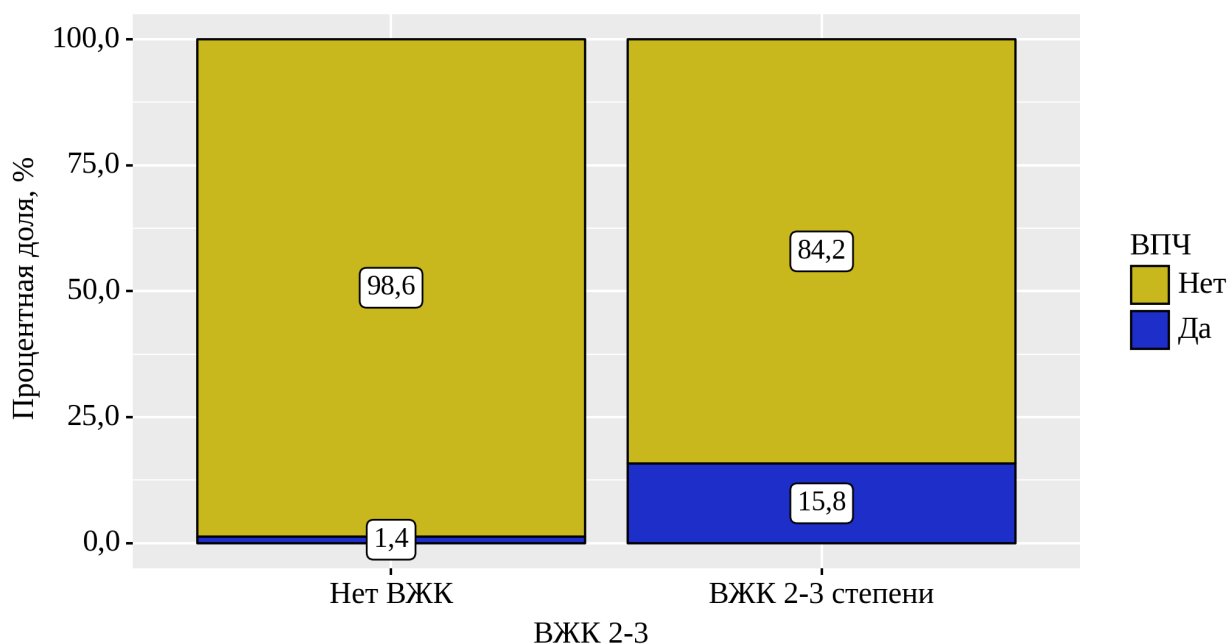


Рисунок 7 – Влияние инфекции, вызванной ВПЧ в анамнезе у женщины на развитие ВЖК 2-3 у новорожденного

Таким образом, на реализацию неблагоприятного исхода могут оказывать влияние тип родоразрешения и применение во время беременности антикоагулянтной терапии, ИЦН и наличие у матери инфекции, вызванной ВПЧ.

Шансы благоприятного исхода при проведенной операции кесарево сечения были выше в 4,6 раз, по сравнению с самопроизвольными родами, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,25 – 16,99).

В периоде новорожденности течение инфекционного процесса может вызывать множество осложнений, зачастую являющихся необратимыми, инвалидизирующими, нередко исход может быть летальный. В связи с этим мы попытались оценить значимость инфекционного анамнеза матери в развитии врожденной инфекции в раннем неонатальном периоде.

В исследовании проанализированы такие параметры как лихорадка в родах, тип родоразрешения, наличие у матери в анамнезе инфекции вызванной ВПЧ, повышенная концентрация СРБ в сыворотке крови беременной женщины перед родами, внутриутробные вмешательства (амниоцентез, амниоредукция, фетоскопия), ИЦН и хирургическая коррекция ИЦН. Оценивали частоту развития таких нозологий, как врожденная пневмония, врожденный сепсис и инфекция мочевыводящих путей. Статистически значимых различий по вышеперечисленным параметрам в исследуемых группах нами выявлено не было.

3.2 Неонатальная заболеваемость и смертность детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности, в зависимости от сроков внутриутробного хирургического лечения фето-фетального трансфузионного синдрома

Был проведен анализ исходов у новорожденных с ФФТС в зависимости от наличия или отсутствия внутриутробно проведенной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты.

Установлено, что при отсутствии внутриутробно проведенной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты частота ВЖК 2-3 степени у новорожденных выше ($p = 0,016$) по сравнению с детьми, матерям которых лазерокоагуляция сосудистых анастомозов плаценты во время беременности

проводилась. Среди остальных тяжелых инвалидизирующих осложнений, возникших в неонатальном периоде, таких, как ПВЛ, БЛД тяжелой степени, а также по частоте летального исхода не удалось выявить значимых различий ($p = 1,00$, $p = 0,243$, $p = 0,742$, соответственно) (Таблица 6).

Таблица 6 - Анализ неблагоприятный исходов у детей с ФФТС

Показатели	Категории	Лазерокоагуляция		p
		Не проводилась лазерокоагуляция N = 37	Лазерокоагуляция проводилась N = 32	
Неблагоприятный исход, абс. %		12 (32,4)	8 (25,0)	0,497
Благоприятный исход, абс. %		25 (67,6)	24 (75,0)	
ВЖК 2-3 степени, абс. %		9 (24,3)	1 (3,1)	0,016
ПВЛ, абс. %		3 (8,1)	3 (9,4)	1,000
Инвалидизирующие поражения ЦНС, абс. %		10 (27,0)	5 (15,6)	0,381
Исход, абс. %	Летальный исход	6 (16,2)	4 (12,5)	0,742
	Выживший пациент	31 (83,8)	28 (87,5)	
БЛД тяжелой степени, абс. %		3 (8,1)	0 (0,0)	

Риск развития ВЖК 2-3 степени в группе у детей с проведенной внутриутробно лазерокоагуляцией был ниже в 9,9 раз, по сравнению с группой, где не проводилась лазерокоагуляции, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,100; 95% ДИ: 0,01 – 0,84) (Рисунок 8)

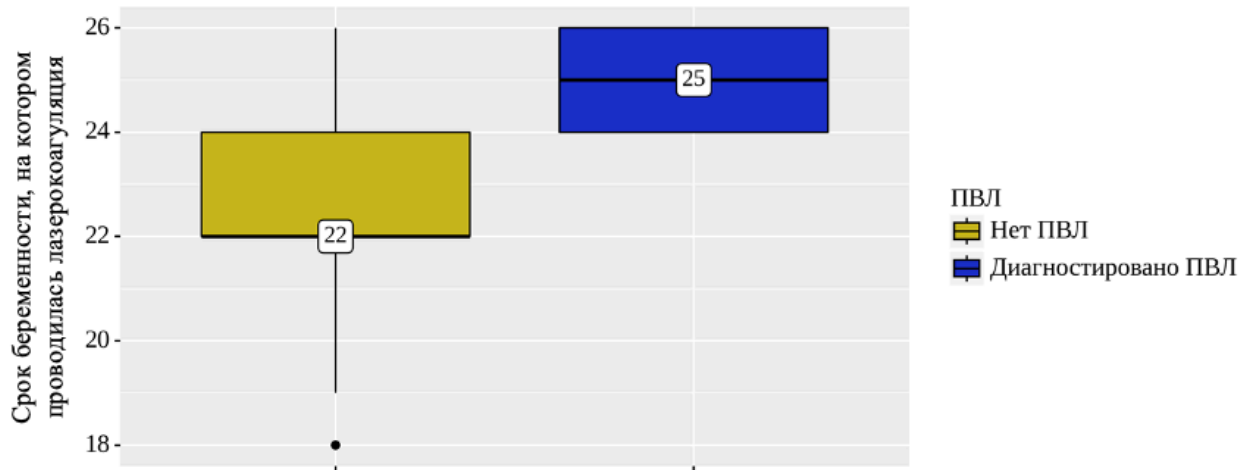


Рисунок 8 – Развитие ПВЛ в зависимости от срока проведения внутриутробной лазеркоагуляции сосудистых анастомозов

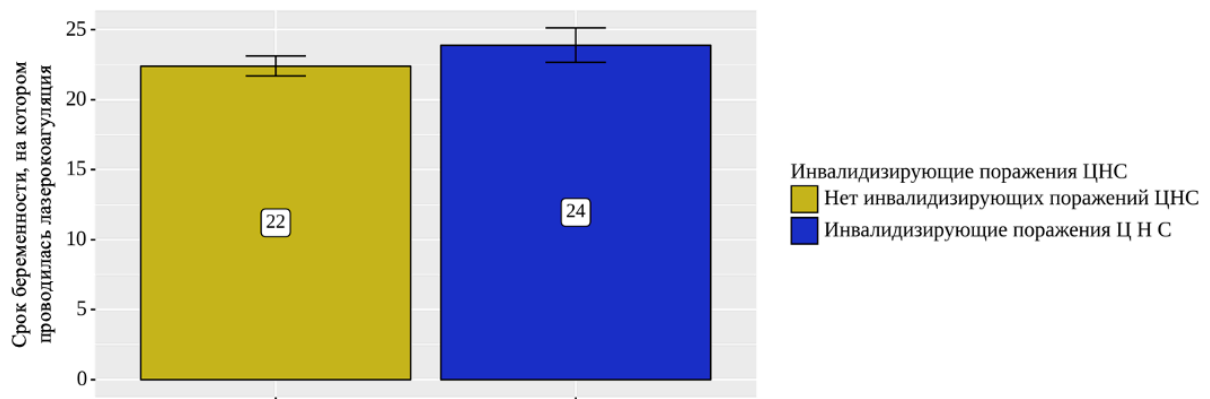


Рисунок 9 – Развитие инвалидирующих поражений ЦНС в зависимости от срока проведения внутриутробной лазеркоагуляции сосудистых анастомозов

Сроки, на которых при беременности, осложненной ФФТС, проводилась лазеркоагуляция, варьировали от 18 до 26 недель. С высокой долей вероятности срок, на котором проводится фетоскопия, может влиять на исходы в неонатальном периоде. Мы провели дополнительный анализ для выявления оптимального срока проведения селективной лазеркоагуляции сосудистых анастомозов плаценты.

Данные проведенного анализа представлены в таблице (Таблица 7).

Таблица 7 - Анализ исходов в зависимости от срока проведения внутриутробной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов

Исход	Лазерокоагуляция на сроке	P
	Me [IQR25%-75%] (min-max)	
Неблагоприятный исход	24 [22,6; 24,6] (21-26)	0,077
Летальный исход	23 [21,2; 25,1] (21-26)	0,727
Инвалидизирующие поражения ЦНС	24 [22,7; 25,1] (21-26)	0,044
ВЖК 2-3 степени	24 [21,9; 24,9] (21-25)	0,484
ПВЛ	25 [23,8; 26,4] (24-26)	0,006

Срок гестации, на котором женщине проводилась внутриутробная лазерокоагуляция сосудистых анастомозов не оказывала влияние на развитие внутрижелудочковых кровоизлияний 2-3 степени и летальный исход в раннем неонатальном периоде ($p = 0,484$, $p = 0,727$ соответственно). Однако поздний срок проведения может рассматриваться как фактор риска для развития ПВЛ и инвалидизирующих поражений ЦНС (включающих в себя кроме ПВЛ и тяжелых ВЖК 2-3 ст другие геморрагические поражения ЦНС) ($p = 0,006$, $p = 0,040$ соответственно) (Рисунок 8 и 9).

Для прогнозирования ПВЛ и тяжелых инвалидизирующих поражений ЦНС и с целью выявления оптимального срока проведения лазерокоагуляции был выполнен ROC-анализ.

При оценке зависимости вероятности выявления перивентрикулярной лейкомаляции от срока проведения внутриутробной селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 10).

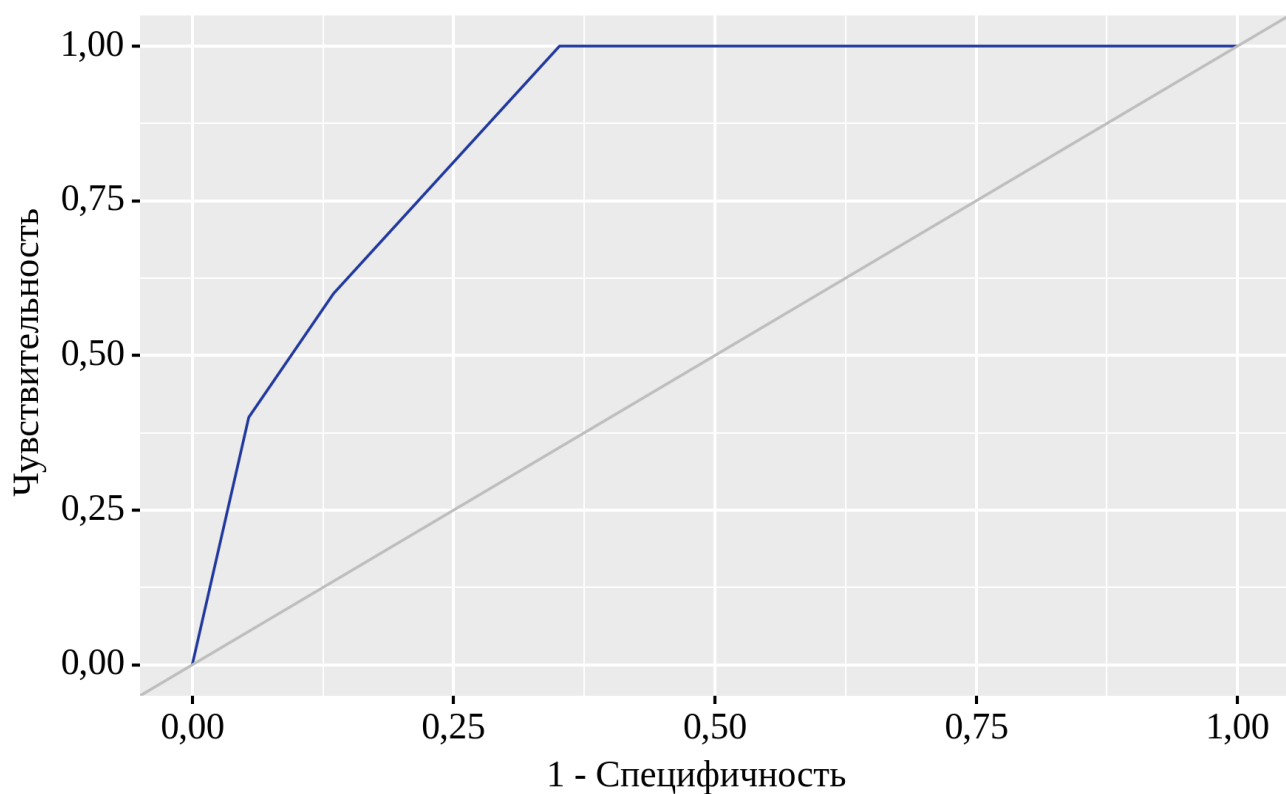


Рисунок 10 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности перивентрикулярной лейкомаляции от срока проведения внутриутробной селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов

Площадь под ROC-кривой составила $0,873 \pm 0,105$ с 95% ДИ: 0,668 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,006$).

Таблица 8 – Пороговые значения срока гестации проведения лазерокоагуляции анастомозов плаценты для прогнозирования ПВЛ

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %
25	60,0	86,5
24	100,0	64,9
23	100,0	59,5

Пороговое значение для срока гестации, на котором проводилась лазерокоагуляция в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 24 недели. Развитие ПВЛ прогнозировалось при сроке

проведения внутриутробного хирургического лечения позже или на 24 неделе беременности. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 64,9%, соответственно (Таблица 8; Рисунок 11).

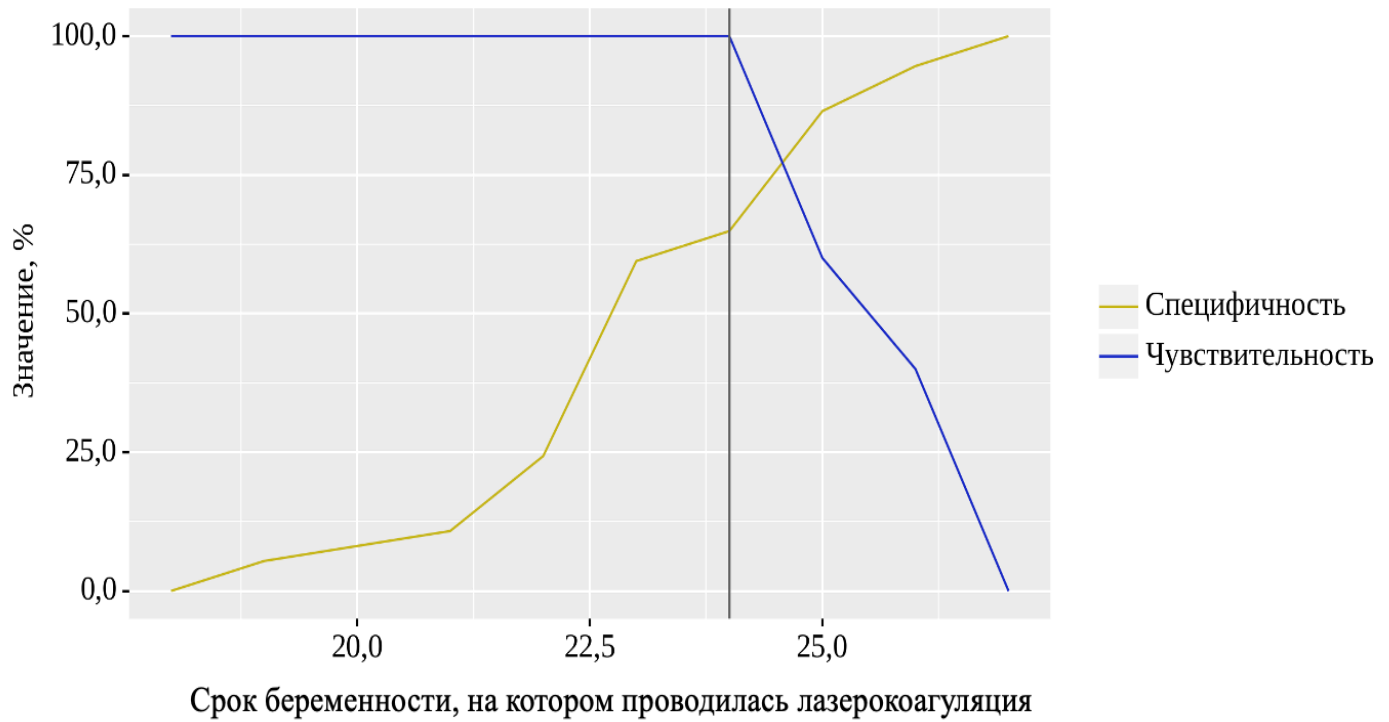


Рисунок 11 – Анализ чувствительности и специфичности перивентрикулярной лейкомаляции в зависимости от срока проведения внутриутробной селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов

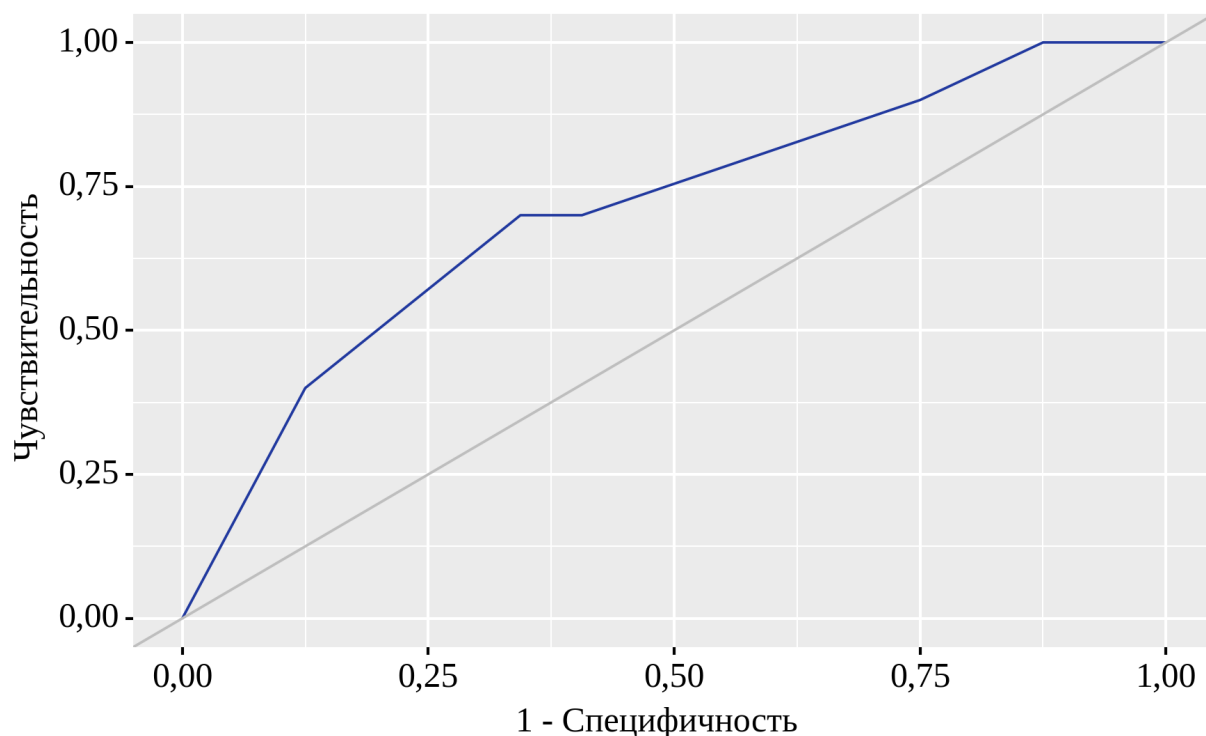


Рисунок 12 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности инвалидизирующих поражений ЦНС от срока проведения внутриутробной селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов

Оценивалась зависимости вероятности выявления инвалидизирующих поражений ЦНС от срока проведения внутриутробной селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов с помощью ROC-анализа (Рисунок 12).

Площадь под ROC-кривой составила $0,708 \pm 0,101$ с 95% ДИ: 0,509 – 0,906. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,044$).

Таблица 9 – Пороговые значения срока гестации проведения лазерокоагуляции анастомозов плаценты для прогнозирования инвалидизирующих повреждений ЦНС

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %
24	70,0	65,6
23	70,0	59,4

Пороговое значение для срока гестации, на котором проводилась лазерокоагуляция в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 24 недели. Инвалидизирующие поражения ЦНС прогнозировались при сроке проведения внутриутробного хирургического лечения позже или на 24 неделе беременности. Чувствительность и специфичность модели составили 70,0% и 65,6%, соответственно (Таблица 9; Рисунок 13).

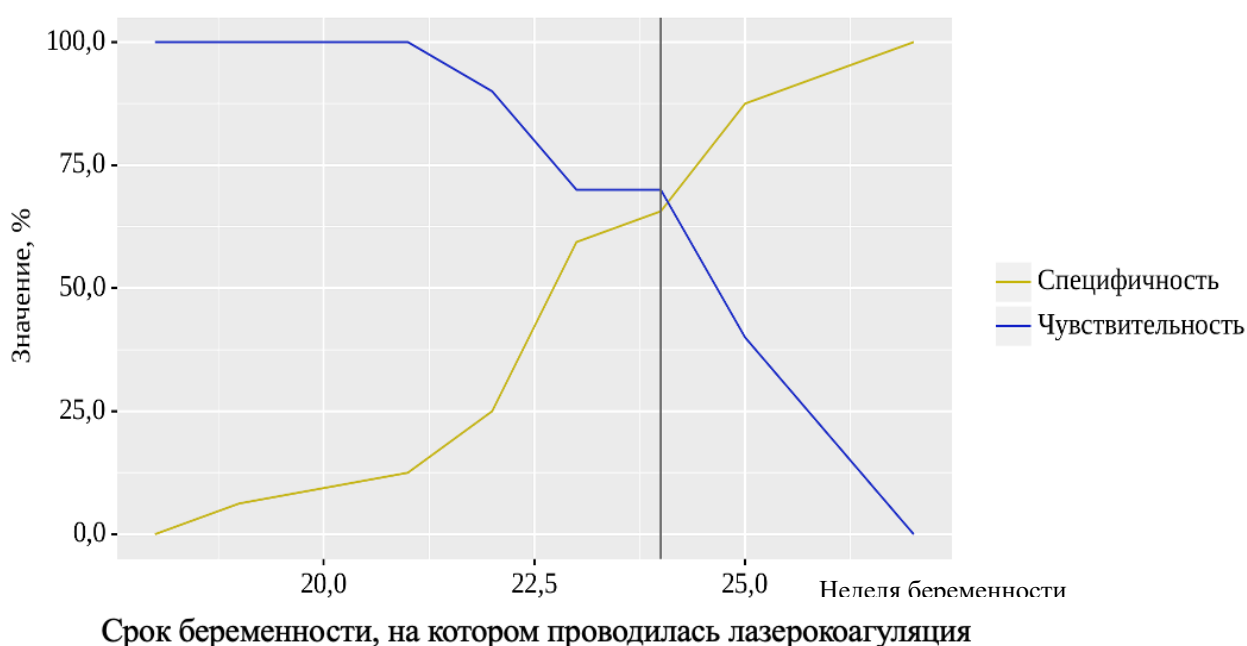


Рисунок 13 - Анализ чувствительности и специфичности инвалидизирующих поражений ЦНС в зависимости от срока проведения внутриутробной селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов

Таким образом, не было выявлено зависимости частоты летального исхода, а также развития тяжелого БЛД, ВЖК 2-3 степени от срока проведения внутриутробной селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты. Однако для снижения частоты ПВЛ и других тяжелых инвалидизирующих поражений ЦНС (включающих в себя как ВЖК тяжелой степени, так и другие геморрагические поражения ЦНС такие как

паренхиматозные, субарахноидальные и субдуральные) выявлен оптимальный срок проведения селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты – до 24 недели беременности.

3.3 Определение объема первичных реанимационных мероприятий в родильном зале у детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности, осложненной синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода

Для каждой исследуемой группы проведена оценка реанимационных мероприятий, тип стартовой респираторной терапии, транспортировка новорожденных из родильного зала. Кроме того, проводилось внутрigrупповое сравнение по аналогичным признакам.

Не менее важную роль в снижении неблагоприятных исходов в неонатальном периоде занимает антенатальная профилактика стероидами. Применение глюкокортикостероидов у беременных с целью профилактики РДС представлена в Таблице 10.

Таблица 10 - Применение препаратов глюкокортикостероидов у беременных женщин с целью антенатальной профилактики РДС

		Группа 1 (ФФТС) N=40	Группа 2 (ССЗРП) N=33	Группа 3 (контроль) N=16	p
Антенатальная профилактика стероидами (дексаметазон), абс (%)	Да, абс (%)	33 (82,5%)	32 (97%)	14 (87,5%)	0,137
	Нет, абс (%)	7 (17,5%)	1 (3%)	2 (12,5%)	

Как видно из представленных данных, охват антенатальной профилактикой РДС с исследуемых групп составлял более 80%, и значимых различий выявлено не было. В равном проценте случаев у беременных в исследуемых группах применялись глюкокортикостероиды с целью профилактики РДС.

Несмотря на отсутствие значимых различий по профилактике РДС у беременных в исследуемых группах, особый интерес представляла заместительная сурфактантная терапия. Нами оценивались такие показатели, как место первого введения (родильный зал или ОРИТН), время введения, метод введения, потребность повторного введения и метод при повторном введении (Таблица 11).

Таблица 11 – Заместительная сурфактантная терапия в 2015-2018 гг. в исследуемых группах

Показатели	Категории	Исследуемые группы			p
		Группа 1 (ФФТС) N=69	Группа 2 (ССРЗП) N=66	Группа 3 (контроль) N=32	
Не вводили препарат экзогенного сурфактанта, абс. %		39 (56,5)	43 (65,2)	19 (59,4)	0,585
Первое введение сурфактанта	Родильный зал, абс. %	22 (31,9)	8 (12,1)	6 (18,7)	0,048 P₁₋₂ 0,006 P ₂₋₃ 0,374 P ₁₋₃ 0,087
	Отделение реанимации, абс. %	8 (11,6)	15 (22,7)	7 (21,9)	
Метод введения сурфактанта	LISA, абс. %	7 (10,1)	5 (7,6)	5 (15,6)	0,006 P₁₋₂ 0,011 P ₂₋₃ 0,414 P₁₋₃ 0,003
	INSURE, абс. %	7 (10,1)	14 (21,2)	8 (25,0)	
	ЭТТ, абс. %	16 (23,2)	4 (6%)	0 (0)	
Повторное введение сурфактанта, абс. %		7 (10,1)	5 (7,6)	4 (12,5)	0,821
Метод повторного введения сурфактанта	LISA, абс. %	2 (2,9)	1 (1,5)	3 (9,4)	0,105
	INSURE, абс. %	0 (0)	2 (3,0)	1 (3,1)	
	ЭТТ, абс. %	5 (7,2)	2 (3,0)	0 (0)	

В соответствии с представленной таблицей можно видеть, что в подавляющем большинстве случаев первое введение сурфактанта у детям с ФФТС проводилось

в родильном зале (в первые 30 минут жизни), тогда как детям с ССЗРП - в отделении реанимации; различия показателей статистически значимы как при сравнении групп ФФТС и ССЗРП, так и при сравнении с контрольной группой ($p=0,015$; $p=0,016$, соответственно). Статистически значимых различий по потребности в повторном введении сурфактанта выявлено не было.

Кроме того существенные различия можно отметить в методах первого введения сурфактанта (Рисунок 14).

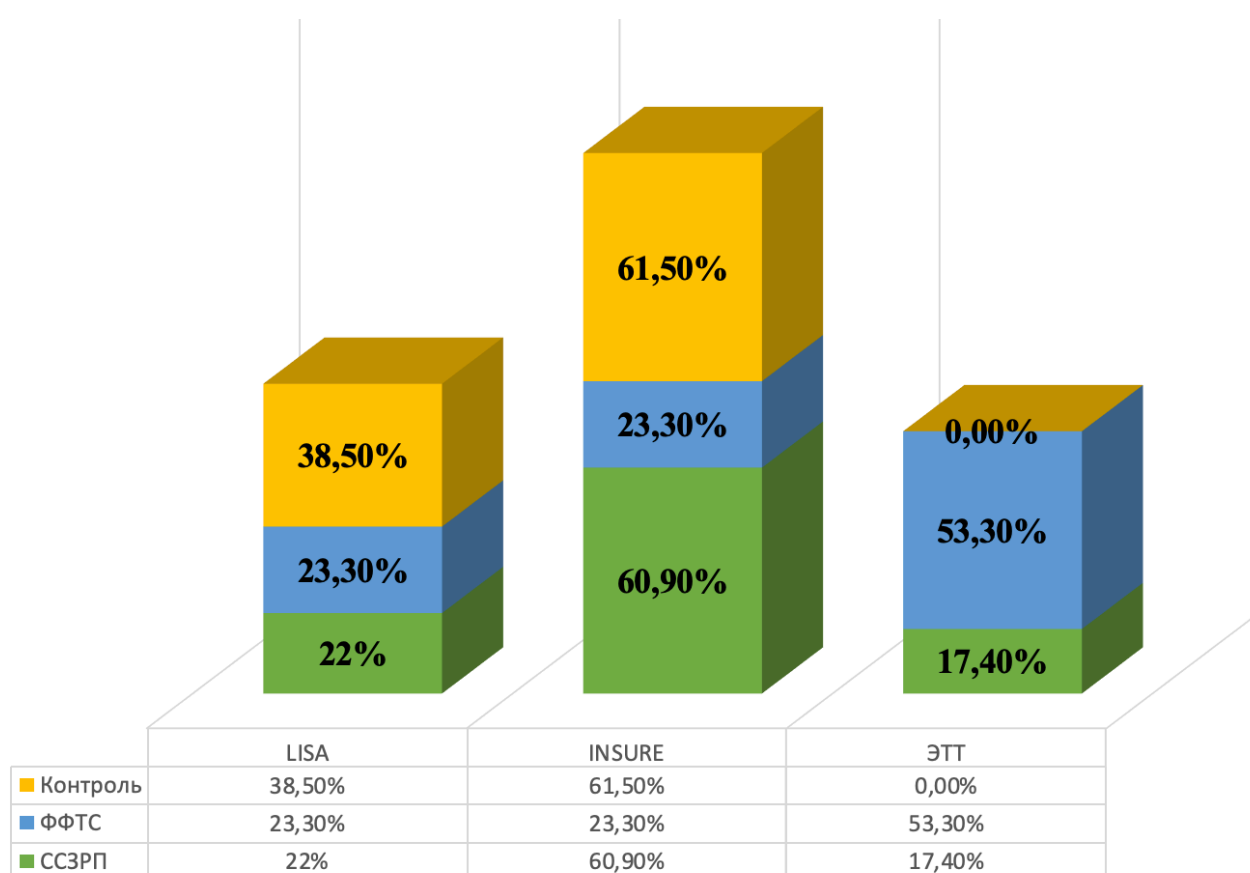


Рисунок 14 - Методы введения сурфактанта в исследуемых группах

Детям с ФФТС при сравнении с детьми, рожденными в результате неосложненных монохориальных беременностей и ССЗРП, достоверно чаще первое введение сурфактанта проводили через эндотрахеальную трубку (ЭТТ) на

фоне начатой ИВЛ, что было обусловлено большей тяжестью состояния у этих детей при рождении ($p=0,010$; $p=0,021$, соответственно).

При повторном введении сурфактанта различий в используемых методах введения выявлено не было.

Проведен сравнительный анализ методов стартовой респираторной терапии в родильном зале и методов респираторной терапии в момент транспортировки из родильного зала в ОРИТ. Данные представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Методы респираторной терапии в родильном зале и при транспортировке в ОРИТ

Респираторная терапия		Группа 1 (ФФТС) N=69	Группа 2 (ССЗРП) N=66	Группа 3 N=32 (Контроль)	P
Реанимационные мероприятия не проводились, абс. %		8 (11,6%)	0	0	0,006
Стартовая респираторная терапия в родильном зале	Продленный вдох, абс. (%)	28 (40,6%)	23 (34,8%)	6 (18,8%)	0,291
	CPAP через лицевую маску, абс. %	33 (47,8%)	41 (62,1%)	26 (81,3%)	0,018 P_{1-2} 0,067 P_{2-3} 0,044 P_{1-3} 0,001
	ИВЛ, через лицевую маску, абс. %	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)	0,636
	ИВЛ через ЭТТ, абс. %	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
Респираторная терапия при транспортировке из родильного зала в ОРИТН	CPAP, абс. %	33 (47,8%)	40 (60,6%)	20 (62,5%)	0,678
	Неинвазивная ИВЛ, абс. %	10 (14,5%)	19 (28,8%)	11 (34,4%)	0,138 P_{1-2} 0,035 P_{2-3} 0,368 P_{1-3} 0,023
	ИВЛ через ЭТТ, абс. %	18 (26,1%)	6 (9,1%)	1 (3,1%)	0,002 P_{1-2} 0,008 P_{2-3} 0,266 P_{1-3} 0,004

Детям, родившимся в результате неосложненной монохориальной беременности, реже проводился маневр продленного вдоха; чаще всего стартовый метод респираторной терапии, применявшийся в этой группе детей, был СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) через лицевую маску. Эти результаты могут указывать не только на меньшую выраженность дыхательных нарушений при рождении, но и на преобладание детей с большим сроком гестации в данной группе.

В группе же детей с ФФТС и ССЗРП в 35-40% случаев применялся маневр продленного вдоха. В динамике отмечалось прогрессирование дыхательных нарушений у детей с ФФТС, вследствие чего эти дети во время транспортировки в ОРИТН чаще имели показания к проведению традиционной ИВЛ через ЭТТ.

В группе детей с ФФТС 11,6% не потребовали проведения реанимационных мероприятия (не было показаний для проведения). В данной группе было 7 двоен. Только 2 беременности (28,6%) завершились рождением двух живых близнецов, внутриутробная коррекция ФФТС методом лазерокоагуляции сосудистых анастомозов не проводилась (была 1 степень ФФТС). В остальных случаях (5 беременностей 74,1%) (отмечалась внутриутробная гибель одного из плодов. У этих женщин в отмечалась тяжелая степень ФФТС, подавляющему большинству (4 случая (57,1%) была проведена внутриутробная лазерокоагуляция данного осложнения.

Кроме сравнения между группами проводили также внутрigrупповой анализ среди доноров и реципиентов из группы ФФТС и ССЗРП (Таблицы 13 и 14).

Таблица 13 - Методы респираторной терапии в родильном зале и при транспортировке в ОРИТН у детей с ФФТС

Параметры	ФФТС		p
	Группа 1а (донор) N= 32	Группа 1б (реципиент) N= 34	

Продолжение таблицы 13

Стартовая респираторная терапия в родильном зале	Продленный вдох, абс. %	13 (40,6)	13 (38,2)	0,843
	СРАР через лицевую маску, абс. %	15 (46,9)	17 (50)	0,800
	ИВЛ, через лицевую маску, абс. %	0 (0)	0 (0)	---
	ИВЛ через ЭТТ, абс. %	0 (0)	0 (0)	---
Респираторная терапия при транспортировке из родильного зала в ОРИТН	СРАР, абс. %	15 (46,9)	18 (52,9)	0,622
	Неинвазивная ИВЛ, абс. %	5 (15,6)	4 (11,8)	0,648
	ИВЛ через ЭТТ, абс. %	8 (25)	8 (23,5)	0,889

В группе детей с ФФТС в одном случае невозможно было определение донор/реципиент, принимая во внимание раннее проведение внутриутробной селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты и отсутствие на этом фоне специфических клинических различий.

Таблица 14 - Методы респираторной терапии в родильном зале и при транспортировке в ОРИТ у детей ССЗРП

Параметры		ССЗРП		
		Группа 2а (ребенок со ЗВУР) N= 33	Группа 2б (ребенок без ЗВУР) N= 33	P
Стартовая респираторная терапия в родильном зале	Продленный вдох, абс. %	14 (44,4)	9 (27,3)	0,196
	СРАР через лицевую маску, абс. %	18 (54,5)	23 (69,7)	0,205
	ИВЛ, через лицевую маску, абс. %	1 (3,0)	1 (3,0)	1,000
	ИВЛ через ЭТТ, абс. %	0 (0)	0 (0)	---
Респираторная терапия при транспортировке из родильного зала в ОРИТН	СРАР, абс. %	19 (57,6)	21 (63,6)	0,614
	Неинвазивная ИВЛ, абс. %	12 (36,4)	7 (21,2)	0,174
	ИВЛ через ЭТТ, абс. %	2 (6,1)	4 (12,1)	0,392

Так среди доноров и реципиентов из группы ФФТС, так же, как и среди детей с ССЗРП значимых различий выявлено не было при анализе применяемых методов респираторной терапии в родильном зале и при транспортировке в ОРИТН.

Нами был также проведен анализ методов стартовой респираторной терапии в родильном зале и во время транспортировки отдельно доноров и реципиентов с детьми, рожденными в результате неосложненных монохориальных беременностей. Данные представлены в Таблицах 15 и 16.

Таблица 15 - Сравнительный анализ методов респираторной терапии в родильном зале и при транспортировке в ОРИТ среди детей группы 1а и 3

Параметры		Группа 1а (ФФТС донор) N=32	Группа 3 (контроль) N= 32	P
Стартовая респираторная терапия в родильном зале	Продленный вдох, абс. %	13 (40,6)	6 (18,8)	0,055
	СРАР через лицевую маску, абс. %	15 (46,9)	26 (81,3)	0,004
	ИВЛ, через лицевую маску, абс. %	0 (0)	0 (0)	---
	ИВЛ через ЭТТ, абс. %	0 (0)	0 (0)	---
Транспортировка из родильного зала в ОРИТН	СРАР, абс. %	15 (46,9)	20 (62,5)	0,209
	Неинвазивная ИВЛ, абс. %	5 (15,6)	11 (34,4)	0,083
	ИВЛ через ЭТТ, абс. %	8 (25)	1 (3,1)	0,012

Таблица 16 – Сравнительный анализ методов респираторной терапии в родильном зале и при транспортировке в ОРИТН среди детей группы 1б и 3

Параметры	Группа 1б (ФФТС реципиент) N=34	Группа 3 (контроль) N= 32	P
-----------	--	---------------------------------	----------

Продолжение таблицы 16

Стартовая респираторная терапия в родильном зале	Продленный вдох, абс. %	13 (40,6)	14 (44,4)	0,883
	СРАР через лицевую маску, абс. %	15 (46,9)	18 (54,5)	0,536
	ИВЛ, через лицевую маску, абс. %	0 (0)	1 (3,0)	0,321
	ИВЛ через ЭТТ, абс. %	0 (0)	0 (0)	---
Транспортировка из родильного зала в ОРИТН	СРАР, абс. %	15 (46,9)	19 (57,6)	0,388
	Неинвазивная ИВЛ, абс. %	5 (15,6)	12 (36,4)	0,057
	ИВЛ через ЭТТ, абс. %	8 (25)	2 (6,1)	0,034

Достоверно чаще стартовая респираторная терапия у детей, рожденных в результате неосложненной монохориальной беременности, статистически значимо чаще проводилась методом СРАР через лицевую маску. У доноров при ФФТС стартовой респираторной терапией были и маневр продленного вдоха и СРАР через лицевую маску. В динамике у доноров отмечалось прогрессирование дыхательных нарушений, в связи с чем транспортировка достоверно чаще проводилась на фоне проводимой традиционной ИВЛ через ЭТТ.

У реципиентов при ФФТС по методам стартовой респираторной терапии при сравнении с детьми, рожденными в результате неосложненных монохориальных беременностей, значимых различий выявлено не было. Так же, как и у доноров, транспортировка достоверно чаще проводилась на фоне ИВЛ через ЭТТ, что дает возможность предполагать наличие большей выраженности и тяжести дыхательных нарушений в этой группе детей по сравнению с детьми из группы контроля.

При сравнении детей с задержкой внутриутробного роста из группы ССЗРП с детьми, рожденными в результате неосложненной монохориальной беременности, частота использования методики продленного вдоха была выше, как стартового метода респираторной терапии в родильном зале. У детей из контрольной группы

стартовым методом респираторной терапии достоверно чаще была методика СРАР через лицевую маску (Таблица 17).

Таблица 17 - Сравнительный анализ методов респираторной терапии в родильном зале и при транспортировке в ОРИТН в группах 2а и 3

Параметры		Группа 2а (ССЗРП ребенок ЗВУР) N= 33	Группа 3 (контроль) N= 32	p
Стартовая респираторная терапия в родильном зале	Продленный вдох, абс. (%)	14 (44,4)	6 (18,8)	0,039
	СРАР через лицевую маску, абс. (%)	18 (54,5)	26 (81,3)	0,020
	ИВЛ, через лицевую маску, абс. (%)	1 (3,0)	0 (0)	0,321
	ИВЛ через ЭТТ, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	---
Транспортировка из родильного зала в ОРИТН	СРАР, абс. (%)	19 (57,6)	20 (62,5)	0,685
	Неинвазивная ИВЛ, абс. (%)	12 (36,4)	11 (34,4)	0,867
	ИВЛ через ЭТТ, абс. (%)	2 (6,1)	1 (3,1)	0,573

При проведении нашей работы было важно выявить факторы, влияющие на неблагоприятные исходы, для снижения инвалидизации и летальности. Был выполнен анализ исхода в зависимости от стартовой респираторной терапии в родильном зале (Таблица 18).

Таблица 18 - Анализ летального исхода в зависимости от стартовой респираторной терапии в родильном зале у детей в исследуемых группах

Показатель	Исход		p
	Летальный исход N=14	Живой пациент N=153	
Стартовая респираторная терапия продленный вдох, абс. (%)	11 (78,5)	46 (30)	< 0,001
Стартовая респираторная терапия СРАР через лицевую маску, абс. (%)	3 (21,4)	97 (63,4)	0,003
Стартовая респираторная терапия ИВЛ через лицевую маску, абс. (%)	–	2 (1,3)	1
Стартовая респираторная терапия ИВЛ через ЭТТ, абс. (%)	-	-	-
Не потребовали проведения респираторной терапии, абс. (%)		8	0,769

В результате сравнения исхода в зависимости от стартовой респираторной терапии продленного вдоха, стартовой респираторной терапии СРАР через лицевую маску, были выявлены статистически значимые различия: у детей с летальным исходом чаще стартовым методом респираторной терапии применялся маневр продленного вдоха ($p < 0,001$, $p = 0,003$, соответственно). Данные результаты обусловлены вероятнее всего большей тяжестью дыхательных нарушений в этой группе детей.

При сравнении исхода в зависимости от стартовой респираторной терапии ИВЛ через лицевую маску, не удалось выявить статистически значимых различий.

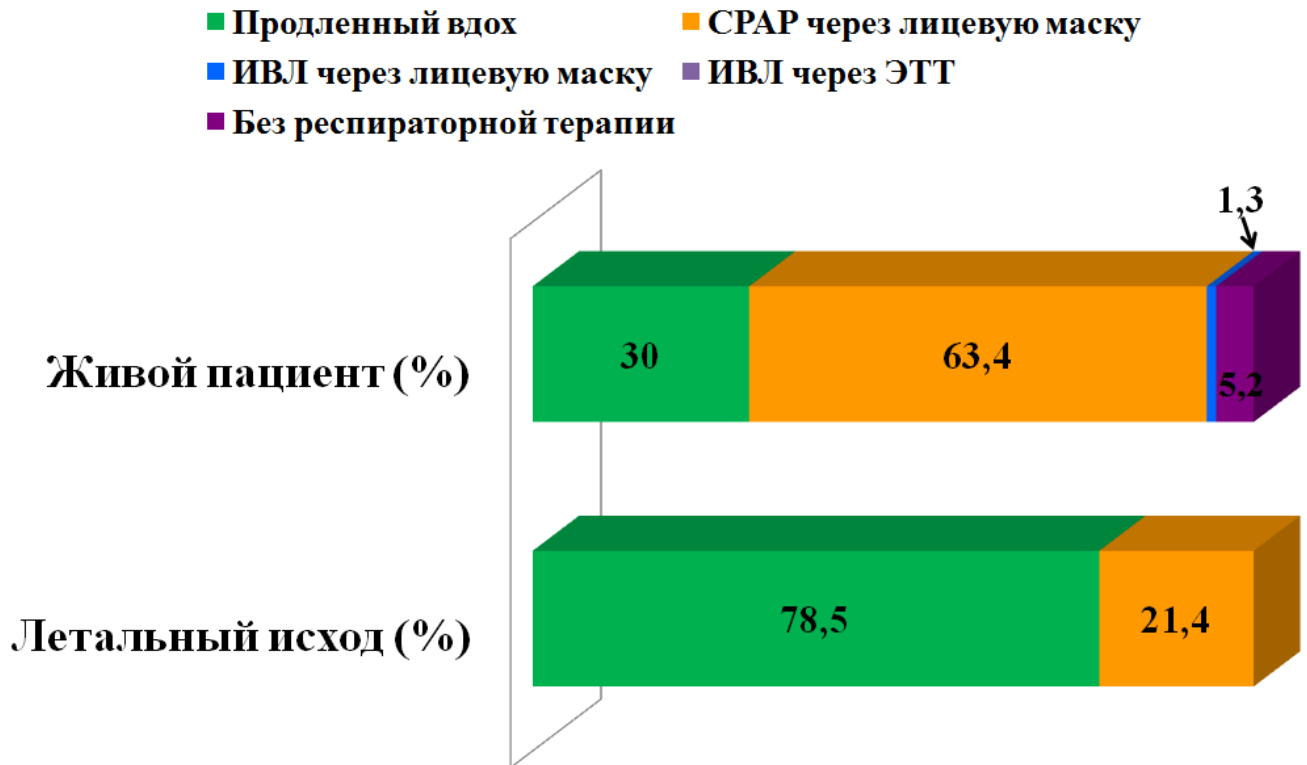


Рисунок 15 - Анализ частоты летального исхода при проведении продленного вдоха, как стартового метода респираторной терапии у детей в исследуемых группах

Достоверно чаще в группе с летальным исходом у детей в виде стартовой респираторной терапии применяли продленный вдох, что было обусловлено тяжестью состояния. При оценке риска летального исхода различия были статистически значимыми (95% ДИ: 2-29) (Рисунок 15).

Шансы на благоприятный исход у пациентов в группе с применением CPAP через лицевую маску, как стартового метода респираторной терапии, были выше в 6,4 раза, по сравнению с группой, где применялись иные методы стартовой респираторной терапии; различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,7 – 23,7).

Данные различия также могут быть обусловлены менее выраженными дыхательными нарушениями в группе выживших пациентов, меньшей тяжестью состояния и, как результат, лучшие исходы в динамике.

3.4 Анализ тяжести дыхательных расстройств и эффективность методов респираторной терапии в раннем неонатальном периоде у детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности

Мы провели оценку стартовой респираторной терапии, в условиях ОРИТН и времени перевода на ИВЛ, а также методов и времени проведения сурфактантной терапии. Анализ проводился как между исследуемыми группами, так и внутригрупповой. Полученные результаты представлены в Таблицах 19 – 25

Проведенный нами анализ выявил статистически значимые различия лишь среди детей доноров из группы ФФТС в сравнении с детьми, рожденными в результате неосложненной монохориальной многоплодной беременности (Таблица 23). В остальных группах не было выявлено достоверных различий в потребности в проведении респираторной терапии и видов стартовой респираторной терапии среди исследуемых групп.

Таблица 19 - Стартовая респираторная терапия в ОРИТН в исследуемых группах

Параметры		Группа 1 (ФФТС) N=69	Группа 2 (ССЗРП) N=66	Группа 3 (контроль) N=32	p
Респираторная терапия не проводилась, абс. %		9 (13,0)	4 (6,1)	2 (6,3)	0,073
Стартовая респираторная терапия при поступлении в ОРИТН	Инвазивная (традиционная ИВЛ / ВЧОВЛ) абс. %	16 (23,2)	9 (13,6)	2 (6,3)	
	Неинвазивная (CPAP / Biphasic) абс. %	44 (63,8)	53 (80,3)	28 (87,5)	

Таблица 20 - Стартовая респираторная терапия в ОРИТН в группе ФФТС

Параметры		Группа 1а (донор) N= 32	Группа 1б (реципиент) N= 32	p
Потребность в проведении респираторной терапии при поступлении в ОРИТН, абс. %		2 (6,1)	4 (12,5)	0,735
Стартовая респираторная терапия при поступлении в ОРИТН	Инвазивная (традиционная ИВЛ / ВЧОВЛ) абс. %	4 (12,1)	6 (18,8)	
	Неинвазивная (CPAP / Biphasic) абс. %	19 (59,4)	22 (68,8)	

Таблица 21 - Стартовая респираторная терапия в ОРИТН в группе ССЗРП

Параметры		Группа 2а (ССЗРП без ЗВУР) N=33	Группа 2б (ССЗРП со ЗВУР) N= 33	p
Потребность в проведении респираторной терапии при поступлении в ОРИТН, абс. %		2 (6,1)	2 (6,1)	0,937
Стартовая респираторная терапия при поступлении в ОРИТН	Инвазивная (традиционная ИВЛ / ВЧОВЛ) абс. %	5 (15,2)	4 (12,1)	
	Неинвазивная (CPAP / Biphasic) абс. %	26 (78,8)	27 (81,8)	

Таблица 22 - Стартовая респираторная терапия среди детей с задержкой внутриутробного роста, рожденных в результате беременностей, осложненных ССЗРП и детей, рожденных в результате неосложненных монохориальных беременностей

		Группа 2a (ССЗРП со ЗВУР) N=33	Группа 3 (контрольная) N= 32	p
Потребность в проведении респираторной терапии при поступлении в ОРИТН, абс. %		2 (6,1)	2 (6,3)	0,715
Стартовая респираторная терапия при поступлении в ОРИТН	Инвазивная (традиционная ИВЛ / ВЧОВЛ) абс. %	4 (12,1)	2 (6,3)	
	Неинвазивная (CPAP / Biphasic) абс. %	27 (81,8)	28 (87,5)	

Таблица 23 - Стартовая респираторная терапия среди детей доноров, рожденных в результате беременностей, осложненных ФФТС и детей, рожденных в результате неосложненных монохориальных беременностей

		Группа 1a (ФФТС донор) N=32	Группа 3 (контрольная) N= 32	p
Потребность в проведении респираторной терапии при поступлении в ОРИТН, абс. %		2 (6,1)	2 (6,3)	0,037
Стартовая респираторная терапия при поступлении в ОРИТН	Инвазивная (традиционная ИВЛ / ВЧОВЛ) абс. %	4 (12,1)	2 (6,3)	
	Неинвазивная (CPAP / Biphasic) абс. %	19 (59,4)	28 (87,5)	

Таблица 24 - Стартовая респираторная терапия среди детей реципиентов, рожденных в результате беременностей, осложненных ФФТС и детей, рожденных в результате неосложненных монохориальных беременностей

		Группа 1б (ФФТС реципиент) N=32	Группа 3 (контрольная) N= 32	p
Потребность в проведении респираторной терапии при поступлении в ОРИТН		4 (12,5)	2 (6,3)	0,735
Стартовая респираторная терапия при поступлении в ОРИТН	Инвазивная (традиционная ИВЛ / ВЧОВЛ) абс. %	6 (18,8)	2 (6,3)	
	Неинвазивная (CPAP / Biphasic) абс. %	22 (68,8)	28 (87,5)	

Таблица 25 - Стартовая респираторная терапия среди детей доноров, рожденных в результате беременностей, осложненных ФФТС и среди детей с задержкой внутриутробного роста, рожденных в результате беременностей, осложненных ССЗРП

		Группа 1а (ФФТС донор) N=32	Группа 2а (ССЗРП со ЗВУР) N=33	p
Респираторная терапия не проводилась, абс. %		2 (6,1)	2 (6,1)	0,136
Стартовая респираторная терапия при поступлении в ОРИТН	Инвазивная (традиционная ИВЛ / ВЧОВЛ) абс. %	4 (12,1)	4 (12,1)	
	Неинвазивная (CPAP / Biphasic) абс. %	19 (59,4)	27 (81,8)	

Для сравнительной оценки динамики нарастания дыхательных нарушений в исследуемых группах нами был проведен анализ сроков перевода на инвазивную ИВЛ. Данные представлены в Таблице 26.

Таблица 26 - Время перевода на традиционную ИВЛ/ВЧОВЛ пациентов, поступивших в ОРИТН на фоне проводимой неинвазивной респираторной терапии методами CPAP/Biphasic

		Группа 1 (ФФТС) N=69	Группа 2 (ССЗРП) N=66	Группа 3 (контроль) N=32	p
Перевод на традиционную ИВЛ/ВЧОВЛ	В первые 24 ч, абс. %	15 (21,7)	11 (16,7)	1 (3,1)	0,061
	В возрасте 24 – 48 ч, абс. %	0 (0)	2 (3)	1 (3,1)	0,341
	В возрасте 48-72 ч, абс. %	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0,489
	После 72 часов, абс. %	1 (1,4)	5 (7,6)	2 (6,3)	0,228

Время перевода на ИВЛ в исследуемых группах достоверно не различается. В 1 и 2 группах дыхательные нарушения чаще нарастали в первые 24 часа жизни. Нами был проведен анализ влияния ИВЛ на развитие неблагоприятных исходов. Для этого все пациенты были разделены на 2 группы по исходу: благоприятный и неблагоприятный, включавший в себя летальный исход, инвалидизирующие поражения ЦНС, ПВЛ, ВЖК 2-3 ст, тяжелая форма БЛД.

Проведен анализ влияния времени перевода на летальный исход в исследуемых группах. Результаты анализа представлены в Таблице 27.

Таблица 27 - Анализ частоты летальных исходов у детей в исследуемых группах при переводе на ИВЛ в разные сроки после рождения

Показатель	Летальный исход N = 14	Живой пациент N = 153	p
Перевод на ИВЛ в первые 24ч, абс. (%)	4 (28,6)	23 (15)	0,246
Перевод на ИВЛ в 24-48ч. ж., абс. (%)	–	3 (19,6)	1,0

Продолжение таблицы 27

Перевод на ИВЛ в 48-72ч.ж., абс. (%)	–	1 (0,6)	1,0
Перевод на ИВЛ после 72ч, абс. (%)	1 (7,1%)	7 (4,6)	0,511

Время перевода на ИВЛ не оказывало влияния на летальность в исследуемых группах новорожденных детей ($p = 0,246$, $p = 1,0$, $p = 1,0$, $p = 0,511$, соответственно).

Таблица 28 - Анализ частоты развития внутрижелудочковых кровоизлияний 2–3 степени у детей в исследуемых группах при переводе на ИВЛ в разные сроки после рождения

Показатель	нет ВЖК N = 148	ВЖК 2-3 степени N = 19	p
Перевод на ИВЛ в первые 24ч, абс. (%)	23 (15,5)	4 (21,1)	0,515
Перевод на ИВЛ в 24-48ч, абс. (%)	3 (2,0)	–	1
Перевод на ИВЛ в 48-72ч, абс. (%)	1 (0,7)	–	1
Перевод на ИВЛ после 72ч, абс. (%)	3 (2,0)	5 (26,3)	< 0,001

Проведен анализ частоты ВЖК в зависимости от времени перевода новорожденного ребенка на ИВЛ (Таблица 28).

ВЖК 2-3 ст. чаще развиваются при позднем переводе на ИВЛ (после 72 часов жизни) ($p < 0,001$). (Рисунок 16). Риск развития ВЖК 2-3 степени при переводе позднее 72 ч.ж. был выше в 17,3 раза (95% ДИ: 3,73 – 79,95).

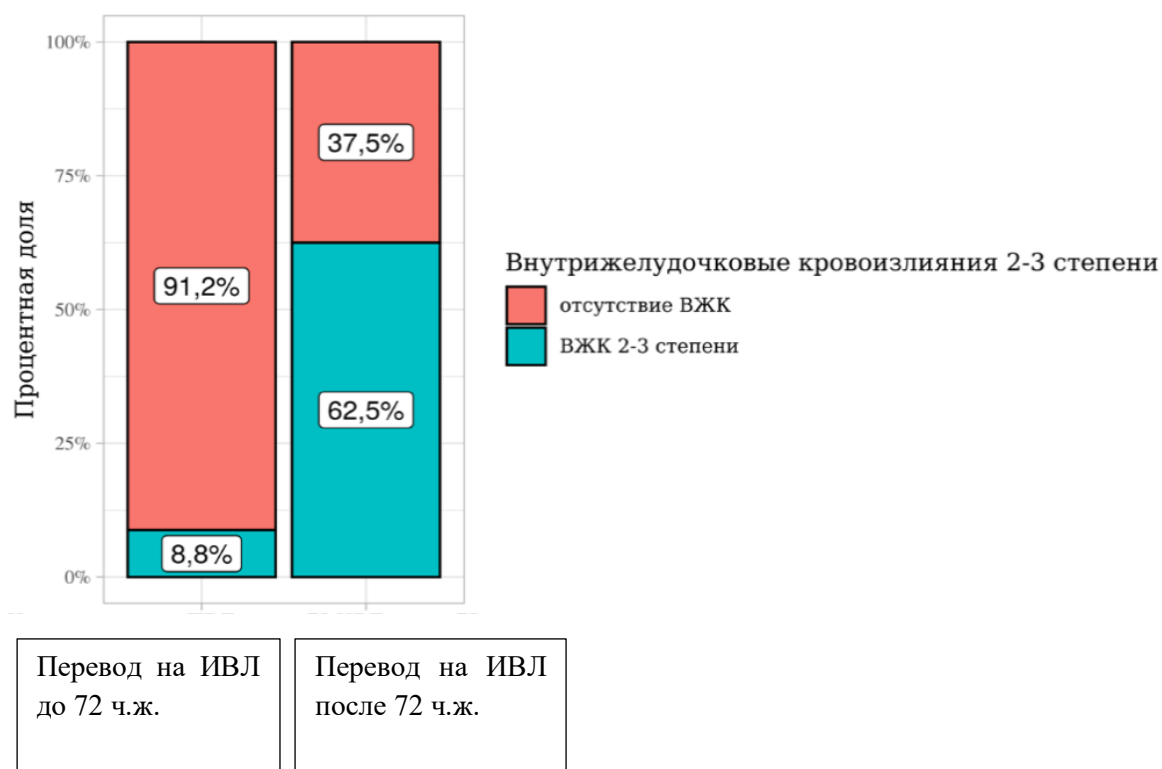


Рисунок 16 - Анализ частоты развития внутрижелудочковых кровоизлияний 2–3 степени у детей в исследуемых группах при переводе на ИВЛ в разные сроки после рождения

Проведен анализ частоты развития перивентрикулярной лейкомаляции в зависимости от времени перевода на ИВЛ. (Таблица 29)

По данным проведенного анализа выявлено, что чаще регистрировалось ПВЛ в группе детей с переводом на ИВЛ после 72 ч ($p = 0,005$).

Риск развития ПВЛ в группе пациентов, переведенных на ИВЛ после 72 часов жизни, был выше в 15,3 раза (95% ДИ: 2,95–79,46), по сравнению с группами более раннего перевода на ИВЛ. (Рисунок 17).

Таблица 29 – Частота развития перивентрикулярной лейкомаляции у детей в исследуемых группах при переводе на ИВЛ в разные сроки после рождения

Показатель	Нет ПВЛ N = 158	ПВЛ N = 9	p
Перевод на ИВЛ в первые 24 ч.ж., абс. (%)	26 (16,5)	1 (1,1)	1

Продолжение таблицы 29

Перевод на ИВЛ в 24-48ч.ж., абс. (%)	3 (1,9)	–	1
Перевод на ИВЛ в 48-72ч.ж., абс. (%)	1 (0,6)	–	1
Перевод на ИВЛ после 72ч.ж., абс. (%)	5 (3,2)	3 (33,3)	0,005

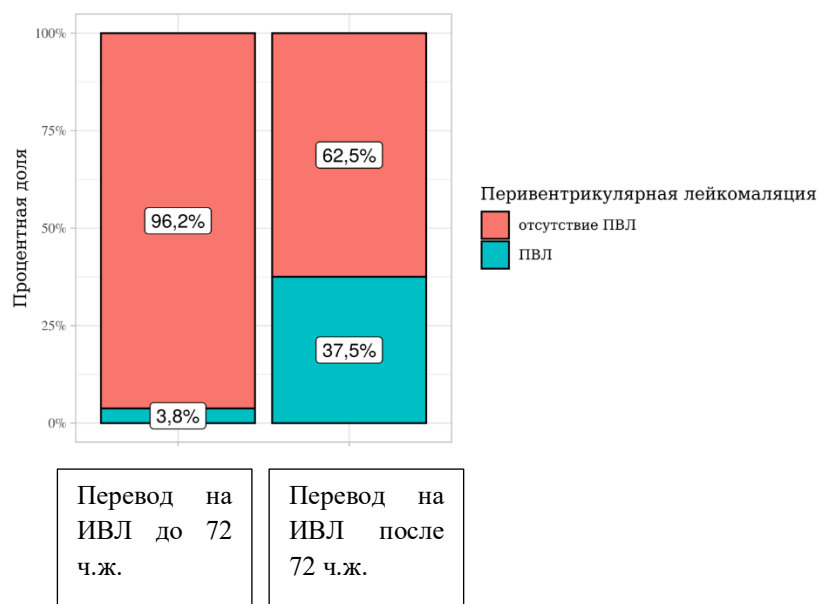


Рисунок 17 – Частота развития перивентрикулярной лейкомаляции у детей при переводе на ИВЛ в разные сроки после рождения (в первые трое суток после рождения и после 72 часов жизни)

Развитие у глубоко недоношенных новорожденных БЛД тяжелой степени напрямую зависит от проводимой респираторной терапии и обуславливает дальнейший прогноз и качество жизни. Нами был выполнен анализ частоты развития БЛД тяжелой степени в зависимости от перевода на ИВЛ.

Продемонстрировано, что у детей с ранним переводом на ИВЛ (в первые 24 часа жизни) частота БЛД выше, чем при переводе на ИВЛ после первых суток ($p = 0,014$). Риск развития БЛД тяжелой степени в группе пациентов, переведенных на ИВЛ в первые 24 ч выше в 7,94 раза (95% ДИ: 1,67 – 37,82), по сравнению с группами детей, переведенных на ИВЛ позднее (Таблица 30, Рисунок 18).

Таблица 30 – Частота развития БЛД тяжелой степени у детей при переводе на ИВЛ в разные сроки после рождения

Показатель	БЛД тяжелой степени		p
	Нет тяжелой степени N = 160	БЛД тяжелой степени N = 7	
Перевод на ИВЛ в первые 24ч, абс. (%)	23 (14,4)	4 (57,1)	0,014
Перевод на ИВЛ в 24-48ч, абс. (%)	3 (1,9)	–	1
Перевод на ИВЛ в 48-72ч, абс. (%)	1 (0,6)	–	1
Перевод на ИВЛ после 72ч, абс. (%)	7 (4,4)	1 (14,3)	0,295

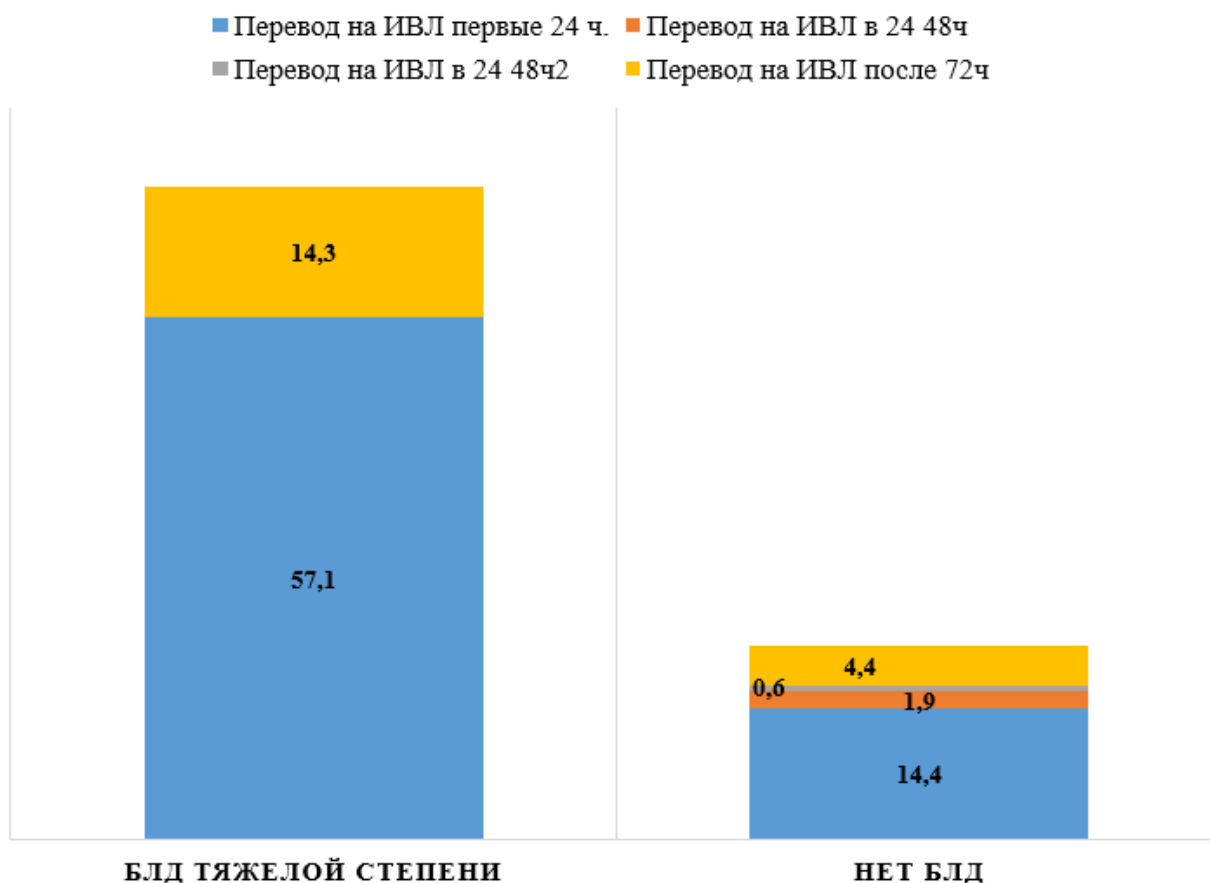


Рисунок 18 – Частота развития БЛД тяжелой степени у детей при переводе на ИВЛ в разные сроки после рождения (в первые трое суток после рождения и после 72 часов жизни)

3.5 Особенности центральной гемодинамики и эффективность кардиотонической терапии в раннем неонатальном периоде у детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, показания к применению кардиотонической и вазопрессорной терапии с первых часов жизни, в связи с выраженными нарушениями центральной гемодинамики, отмечались у 65 детей (38,9%). Кардиотонические и вазопрессорные препараты использовались с первых часов жизни у 28 детей с ФФТС, 27 детей с ССЗРП и у 10 детей, которые родились в результате неосложнённой монохориальной беременности [71]. Из них 61 ребенку в течение первых нескольких суток использовалась непрерывную инфузию допамина, 53 ребенка получали терапию добутамином, 20 детей получили адреналин, а 10 детей - левосимендан. Проведение массивной кардиотонической терапии путем назначения комбинации 3-х и более препаратов потребовали 19 новорождённых детей.

Для оценки тяжести нарушений гемодинамического профиля нами был проведен анализ, включавший в себя сравнение потребности в проведении кардиотонической и вазопрессорной терапии в исследуемых группах в раннем неонатальном периоде.

Как видно из данных, представленных в Таблице 31, проведение кардиотонической терапии в равной степени требовали дети из всех 3-х групп. По частоте применения допамина и добутамина различий не выявлено. Однако, вазопрессорная терапия, включавшая в себя применение адреналина, чаще требовалась детям с ФФТС.

Таблица 31 - Кардиотоническая и вазопрессорная терапия в первые 168 часов жизни в исследуемых группах

	Группа 1 (ФФТС) N=69	Группа 2 (ССЗРП) N=66	Группа 3 (контроль) N=32	P
Потребность в проведении кардиотонической и вазопрессорной терапии в первые 168 часов жизни, абс. %	28 (40,6)	27 (40,9)	10 (31,3)	0,612
Допамин, абс. %	25 (36,2)	26 (39,4)	10 (31,3)	0,733
Добутамин, абс. %	28 (40,6)	18 (27,3)	7 (21,9)	0,104
Адреналин, абс. %	12 (17,4)	8 (12,1)	0 (0)	0,043
Левосимендан, абс. %	7 (10,1)	3 (4,5)	0 (0)	0,111

При проведении анализа внутри групп у детей с ФФТС и ССЗРП статистически значимых различий выявлено не было: у детей доноров и реципиентов, а также у детей с задержкой внутриутробного роста и без таковой, частота применения кардиотонических и вазопрессорных препаратов не различалась. (Таблицы 32 и 33).

Таблица 32 - Кардиотоническая и вазопрессорная терапия у детей с ФФТС

	Группа 1а (Донор) N=32	Группа 1б (Реципиент) N=34	P
Потребность в проведении кардиотонической и вазопрессорной терапии в первые 168 часов жизни, абс. %	12 (37,5)	14 (41,2)	0,760
Допамин, абс. %	10 (31,3)	13 (38,2)	0,552
Добутамин, абс. %	11 (34,4)	12 (35,3)	0,938
Адреналин, абс. %	7 (21,9)	5 (14,7)	0,450

Таблица 33 – Кардиотоническая и вазопрессорная терапия у детей с ССЗРП

Параметры	Группа 2а (Со ЗВУР) N=33	Группа 2б (Без ЗВУР) N=33	p
Потребность в проведении кардиотонической и вазопрессорной терапии в первые 168 часов жизни, абс. %	13 (39,4)	14 (42,4)	0,802
Допамин, абс. %	12 (36,4)	14 (42,4%)	0,614
Добутамин, абс. %	7 (21,2)	11 (33,3)	0,269
Адреналин, абс. %	4 (12,1)	4 (12,1)	1,000

Проведен анализ применения инотропной терапии у детей, рожденных в результате неосложненных монохориальных беременностей, с донорами, реципиентами, а также детьми с задержкой внутриутробного роста, рожденных в результате беременностей, осложненных ССЗРП (Таблицы 34 – 36).

Таблица 34 - Кардиотоническая и вазопрессорная терапия у реципиентов из группы детей с ФФТС и детей, родившихся от неосложненных монохориальных беременностей

Параметры	Группа 1 (ФФТС реципиент) N=34	Группа 3 (контрольная) N= 32	p
Потребность в проведении кардиотонической и вазопрессорной терапии в первые 168 часов жизни, абс. %	14 (41,2%)	10 (31,3%)	0,402
Допамин, абс. %	13 (38,2%)	10 (31,3%)	0,552
Добутамин, абс. %	12 (35,3%)	7 (21,9%)	0,229
Адреналин, абс. %	5 (14,7%)	0 (0%)	0,024

Таблица 35 - Кардиотоническая и вазопрессорная терапия у доноров из группы детей с ФФТС и детей, родившихся от неосложненных монохориальных беременностей

	Группа 1а (ФФТС донор) N=32	Группа 3 (контрольная) N= 32	p
Кардиотоническая и вазопрессорная терапия в первые 168 часов жизни жизни, абс. %	12 (37,5)	10 (31,3)	0,599
Допамин, абс. %	10 (31,3)	10 (31,3)	1,000
Добутамин, абс. %	11 (34,4)	7 (21,9)	0,266
Адреналин, абс. %	7 (21,9)	0 (0)	0,005

Таблица 36 - Кардиотоническая и вазопрессорная терапия у детей с задержкой внутриутробного роста из группы детей с ССЗРП и детей, родившихся от неосложненных монохориальных беременностей

	Группа 2а (ССЗРП ребенок со ЗВУР) N= 33	Группа 3 (контрольная) N= 32	p
Кардиотоническая и вазопрессорная терапия в первые 7 суток жизни, абс. %	13 (39,4)	10 (31,3)	0,492
Допамин, абс. %	12 (36,4)	10 (31,3)	0,663
Добутамин, абс. %	7 (21,2)	7 (21,9)	0,948
Адреналин, абс. %	4 (12,1)	0 (0)	0,042

Как видно из представленных в таблицах данных, комплексную кардиотоническую терапию с применением вазопрессорной терапии адреналином, в сравнении с детьми, родившимися от неосложненных монохориальных беременностей, чаще получали дети доноры, реципиенты и дети с задержкой внутриутробного роста по сравнению с детьми, родившимися от неосложненных монохориальных беременностей.

Отдельно нами проанализирована потребность в кардиотонической и вазопрессорной терапии доноров в сравнении с детьми с задержкой внутриутробного роста из двоен с ССЗРП (Таблица 37).

Как видно в представленной таблицы, значимых различий не выявлено (Таблица 37).

Таблица 37 - Кардиотоническая и вазопрессорная терапия у доноров из группы детей с ФФТС и детей с задержкой внутриутробного роста из группы детей с ССЗРП

	Группа 1а (ФФТС донор) N= 32	Группа 2а (ССЗРП ребенок со ЗВУР) N= 33	p
Кардиотоническая и вазопрессорная терапия в первые 168 часов жизни, абс. %	12 (37,5)	13 (39,4)	0,875
Допамин, абс. %	10 (31,3)	12 (36,4)	0,663
Добутамин, абс. %	11 (34,4)	7 (21,2)	0,236
Адреналин, абс. %	7 (21,9)	4 (12,1)	0,294

У детей с ФФТС отмечается высокая частота тяжелых нарушений гемодинамики, с потребностью проведения массивной кардиотонической терапии при сочетании нескольких препаратов. Вследствие внутриутробного ремоделирования сердца как для донора, так и для реципиента характерны такие изменения как снижение сократимости левого желудочка, повышение постнагрузки, повышение легочного сосудистого сопротивления, формирование гипертрофии миокарда [28, 32]. В первые сутки жизни с диагностической целью, для исключения пороков развития и подбора кардиотонической терапии всем пациентам проводится Эхо-КГ.

Нами был выполнен анализ данных динамического Эхо-КГ на 7 чутки жизни (168 часов жизни) для оценки динамики состояния; проводили оценку фракции

выброса из левого желудочка, как один из показателей сократительной способности миокарда (Таблица 38).

Таблица 38 - Сниженная фракция выброса из левого желудочка по данным Эхо-КГ в 1 сутки жизни у детей рожденных в результате монохориальных многоплодных беременностей

Показатель		Группа 1 (ФФТС) N = 69	Группа 2 (ССЗРП) N = 66	Группа 3 (контрольная) N = 32	P
Сниженная фракция выброса из левого желудочка в 1 сутки жизни	Не снижена, абс. %	55 (79,7)	62 (93,9)	25 (78,1)	0,033 P₁₋₂ 0,015 P₁₋₃ 0,855 P₂₋₃ 0,020
	Снижена, абс. %	14 (20,3)	4 (6,1)	7 (22,6)	

При анализе фракции выброса из левого желудочка среди детей с ФФТС статистически значимых различий выявлено не было ($p=1,00$): в группах доноров и реципиентов сократительная способность миокарда при рождении снижена в равной степени (Таблица 38).

Стандартная кардиотоническая терапия новорожденных начинается с назначения препаратов допамина и добутамина [71]. Однако у детей с ФФТС по причине высокого риска формирования гипертрофии миокарда терапия добутамином должна применяться с осторожностью, так как он напрямую стимулирует β -адренорецепторы сердца, увеличивая риск развития данного осложнения [70].

Нами была проанализирована частота гипертрофии миокарда в исследуемых группах. При сравнении частоты развития гипертрофии миокарда в исследуемых группах были установлены существенные различия ($p = 0,009$).

Если сравнивать всех детей с ССЗРП и ФФТС с остальными детьми, задействованными в исследовании, то у детей с ФФТС гипертрофия была диагностирована достоверно чаще ($p=0,009$). (Таблица 39 и 40).

Таблица 39 - Частота гипертрофии миокарда в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 ФФТС N = 69	Группа 2 ССЗРП N = 66	Группа 3 контрольная N = 32	P
Нет гипертрофии, абс. (%)	55 (79,7)	60 (90,9)	32 (100,0)	0,009 P ₁₋₂ 0,165
Есть гипертрофия, абс. (%)	14 (20,3)	6 (9,1)	0 (0,0)	P₁₋₃ 0,009 P ₂₋₃ 0,258

Таблица 40 - Частота гипертрофии миокарда у детей с ФФТС и без ФФТС

Показатель	ФФТС		p
	нет N = 98	есть N = 69	
Нет гипертрофии, абс. (%)	92 (93,9)	55 (79,7)	0,005
Есть гипертрофия, абс. (%)	6 (6,1)	14 (20,3)	

У детей с ФФТС риск формирования гипертрофии миокарда был выше в 3,9 раз, по сравнению с детьми без ФФТС, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,417–10,749) (Рисунок 19).

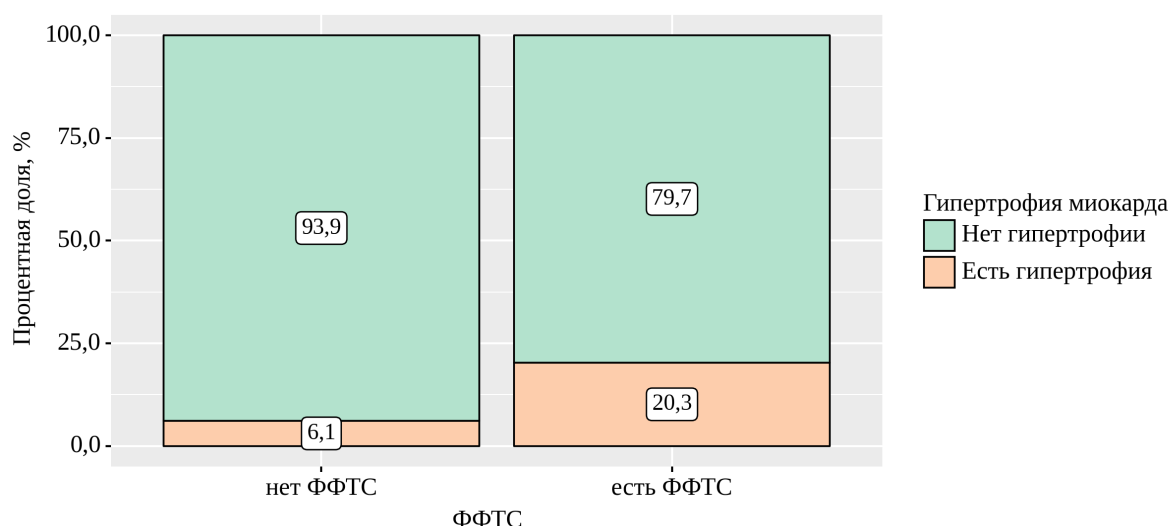


Рисунок 19 - Частота развития гипертрофии миокарда в зависимости от наличия ФФТС

При оценке гипертрофии миокарда в зависимости от ССЗРП, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,353$) (Рисунок 3.5.2).

Риск развития гипертрофии миокарда в группе детей с ССЗРП был ниже в 1,609 раза, по сравнению с группой, где беременность не была осложнена ССЗРП, различия не были статистически значимыми (ОШ = 0,621; 95% ДИ: 0,226–1,708) (Рисунок 20).

Таблица 41- Анализ гипертрофии миокарда среди доноров и реципиентов

Показатель	Категории	Группа 1 а (Донор) N = 32	Группа 1б (Реципиент) N = 34	p
Нет гипертрофии, абс. (%)		28 (87,5)	24 (70,6)	0,134
Есть гипертрофия, абс. (%)		4 (12,5)	10 (29,4)	

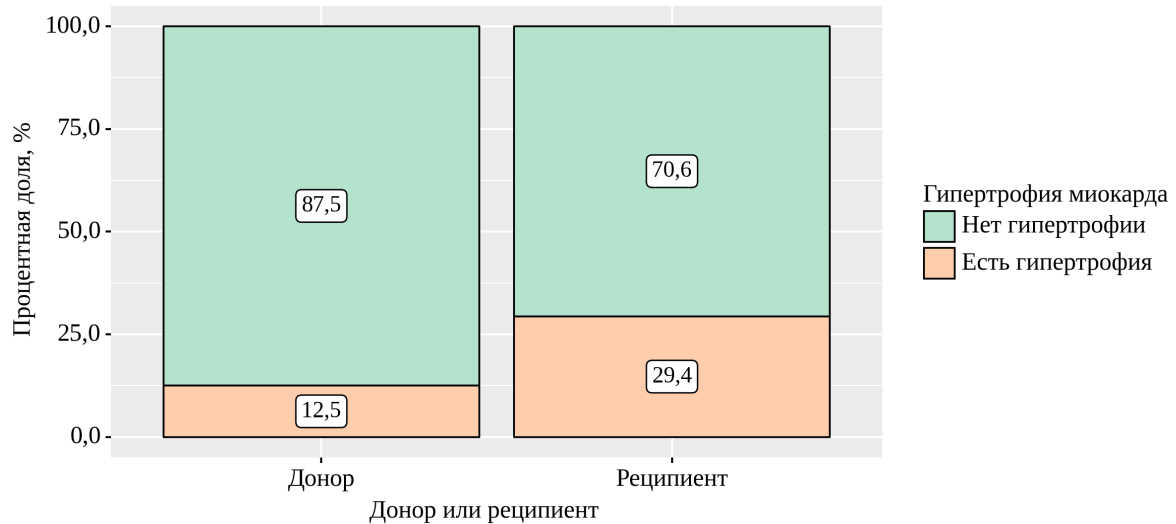


Рисунок 20 - Анализ гипертрофии миокарда среди доноров и реципиентов

По данным литературы гипертрофия миокарда среди детей с ФФТС развивается у реципиентов. В нашем исследовании при оценке рисков формирования гипертрофии у реципиентов они были выше лишь в 2,9 раз, по сравнению с группой донора, различия не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,810–10,504). (Таблица 41; Рисунок 20).

Наше исследование показало, что гипертрофия миокарда зачастую выявляется у детей с ФФТС, однако в группе детей с ССЗРП также выявлялась данная патология. Для выявления возможных причин, влияющих на развитие гипертрофии миокарда нами был проведен многофакторный компьютерный анализ методом CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) «Древо решений» представленный на Рисунке 21.

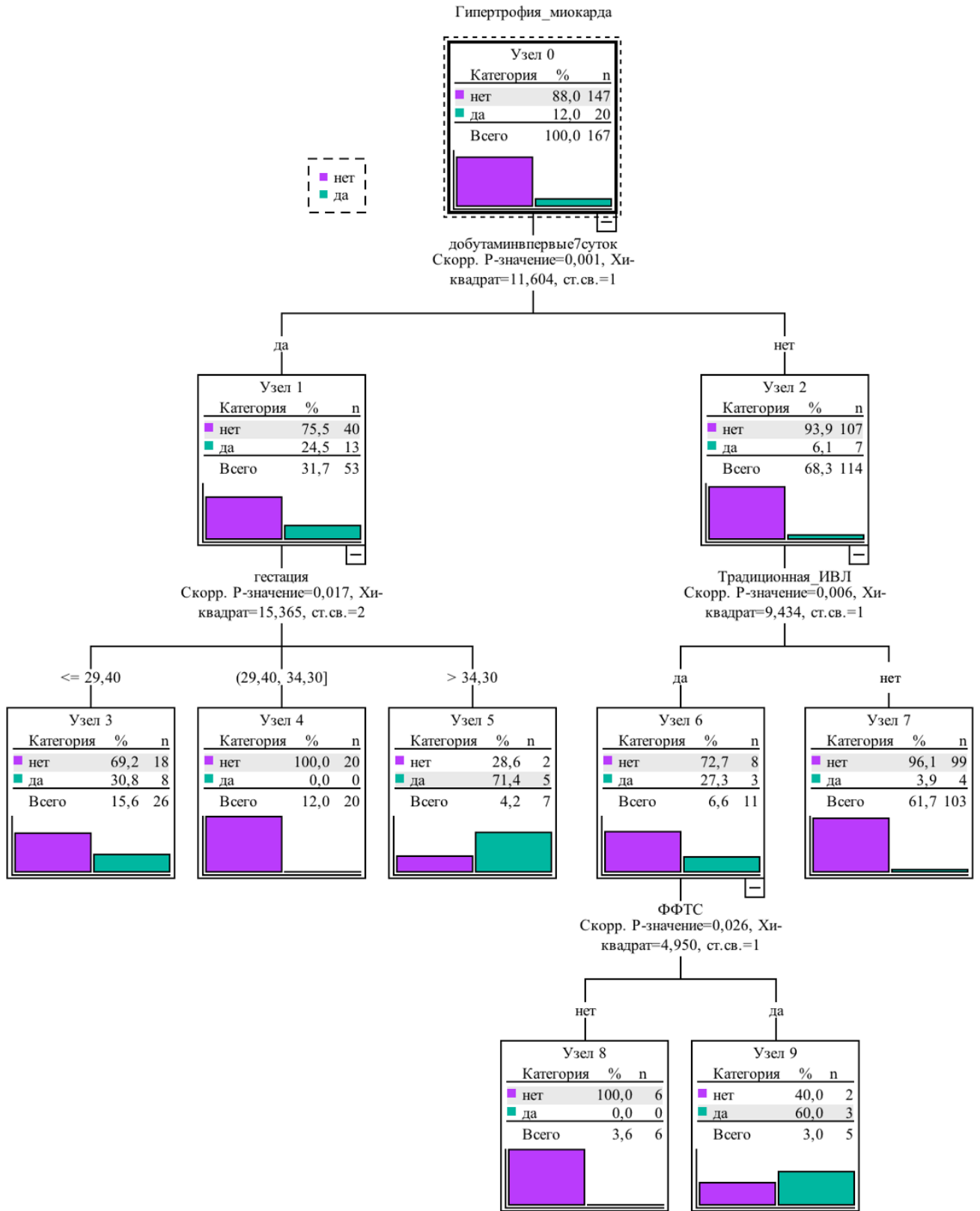


Рисунок 21 - «Дерево решений» детей с гипертрофией миокарда

Как видно из Рисунка 21 у детей, родившихся в результате монохориальной беременности, как осложненной, так и неосложненной, ведущей причиной, приводящей к гипертрофии миокарда, является применение добутамина, как препарата выбора составе стартовой схемы кардиотонической терапии. При сочетании таких факторов, как применение добутамина в первую неделю жизни и гестационный возраст ребенка более 34,3 недель риск развития гипертрофии возрастает ($p=0,001$, $p=0,017$, соответственно)

При синдроме ФФТС у детей, находившихся на традиционной ИВЛ, несмотря на отсутствие в терапии добутамина, увеличивается риск развития гипертрофии ($p=0,006$, $p=0,02$, соответственно). Чувствительность полученной модели составила 40%, специфичность 97,3%. Общий процент верно предсказанных значений зависимой переменной – $90,4 \pm 2,3\%$.

Ниже представлены данные, свидетельствующие о влиянии различных кардиотонических и вазопрессорных препаратов на развитие гипертрофии миокарда в исследуемых группах (Таблица 42 и 43).

Таблица 42 - Частота развития гипертрофии миокарда в первую неделю жизни при применении различных кардиотонических и вазопрессорных препаратов у детей с ФФТС

Кардиотонические и вазопрессорные препараты, абс. (%)	Гипертрофия миокарда развилась N= 14	Гипертрофии миокарда не отмечается N= 55	p
Допамин, абс. (%)	6 (42,8)	19 (34,5)	0,389
Добутамин, абс. %	10 (71,4)	18 (32,7)	0,02
Адреналин, абс. %	3 (21,4)	9 (16,4)	0,458

Таблица 43 - Частота развития гипертрофии миокарда в первую неделю жизни при применении различных кардиотонических и вазопрессорных препаратов у детей с ССЗРП

Кардиотонические и вазопрессорные препараты, абс. (%)	Гипертрофия миокарда развилась N= 6	Гипертрофии миокарда не отмечается N= 60	p
Допамин, абс. %	4 (66,7)	22 (36,7)	0,152
Добутамин, абс. %	3 (50)	15 (25)	0,190
Адреналин, абс. %	2 (33,3)	6 (10)	0,095

В группе у детей с ФФТС чаще развивается гипертрофия миокарда при применении добутамина ($p=0,008$). У детей с ФФТС патогенетически выше риск развития гипертрофии миокарда, а при применении добутамина – риск возрастает в 5,1 раза (95%ДИ: 1,4-18,6).

3.6 Обоснование комплекса лечебно-диагностических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и смертности детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности

Для решения поставленной задачи и создания алгоритма ведения пациентов нами был проведен многофакторный анализ для выявления групп причин, приводящих к неблагоприятным исходам: летальный исход, ВЖК 2б-3 ст, ПВЛ.

Проведен компьютерный анализ методом Древо решений. У детей с синдромом диссеминированного-внутрисосудистого свертывания (ДВС) в виде клинических проявлений геморрагического синдрома и нарушений по данным коагулограммы, при проводимой инвазивной ИВЛ риск неблагоприятного исхода наиболее высок ($p=0,001$), при проведении же неинвазивной вентиляции легких риск выше при наличии неонатальных судорог в анамнезе ($p=0,021$).

При отсутствии ДВС синдрома влияние на неблагоприятный исход оказывают такие факторы, как масса тела менее 830 г ($p < 0,001$), а при большей массе значение имеет время процедуры внутриутробной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов, проведенная на сроке 25–26 недель ($p < 0,0001$). Чувствительность полученной модели составила 60,6%, специфичность 97,0%. Общий процент верно предсказанных значений зависимой переменной – $89,8 \pm 2,3\%$. Данные представлены на Рисунке 22.

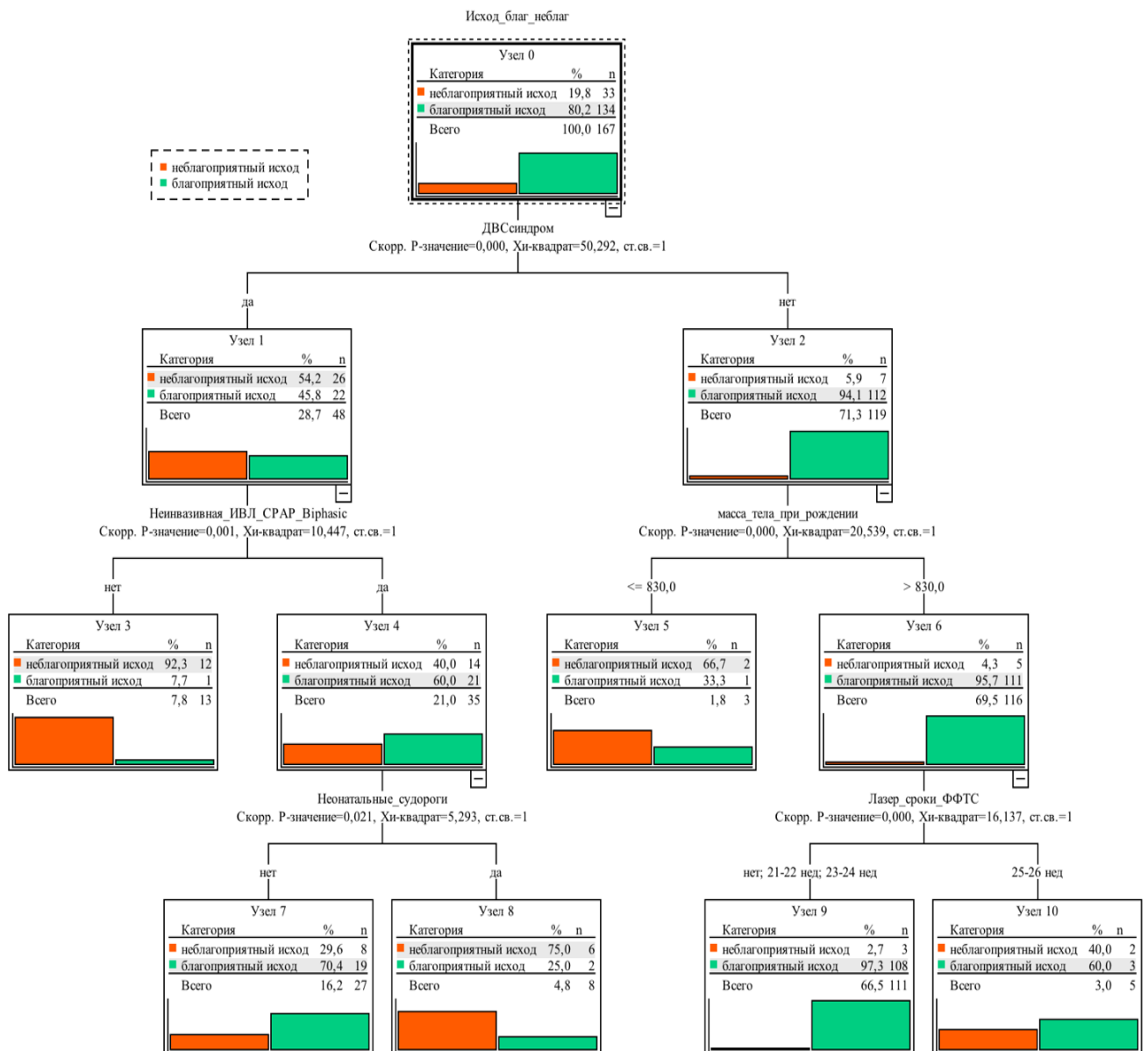


Рисунок 22 - «Древо решений» для детей с неблагоприятным исходом

ВЖК тяжелой степени также обуславливают исход и дальнейшее качество жизни наших пациентов. Факторы, влияющие на развитие ВЖК тяжелой степени, представлены на Рисунке 23.

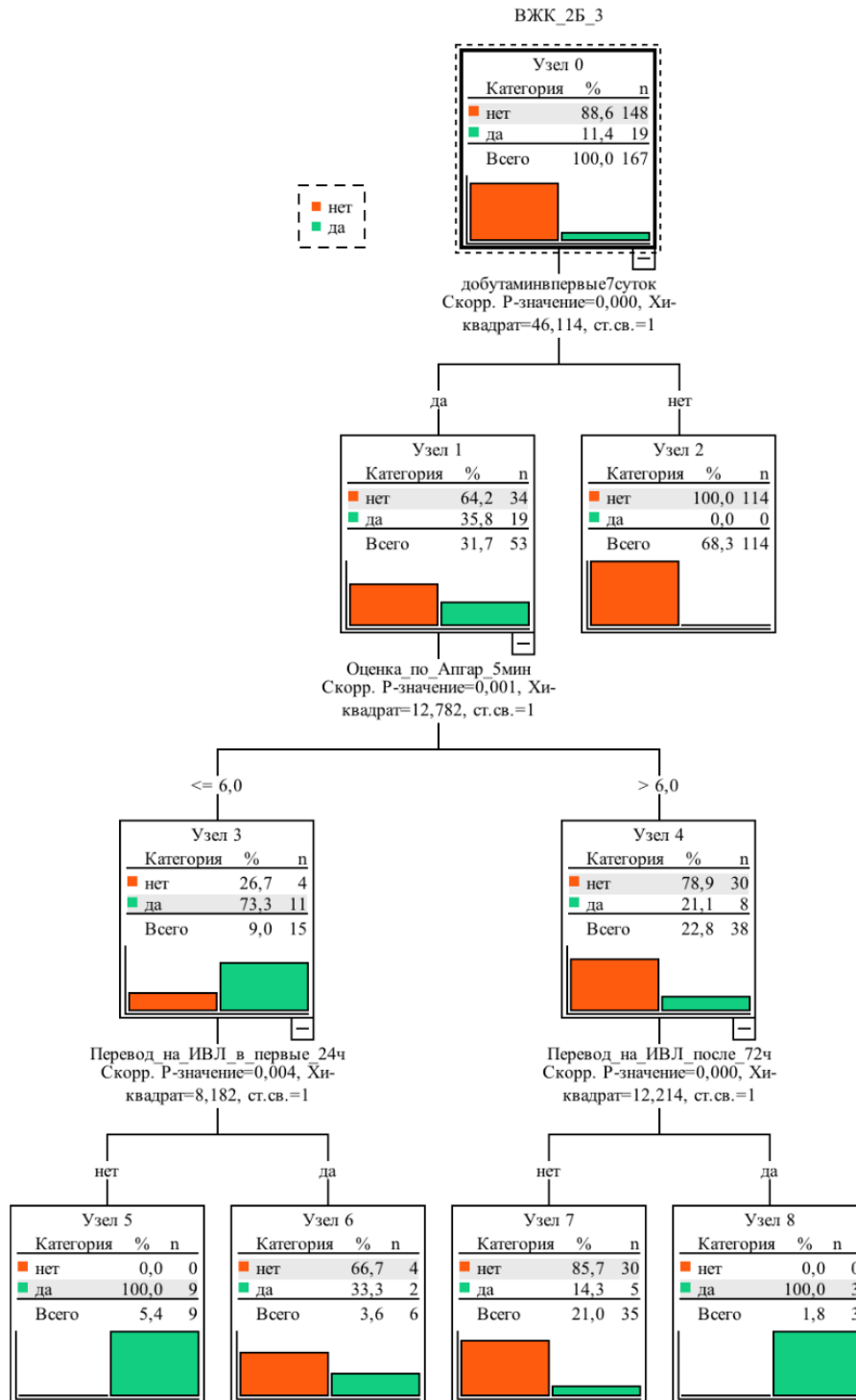


Рисунок 23 - «Древо решений» для детей с ВЖК 2-3 степени

Как видно из представленного рисунка 3.6.2 на развитие ВЖК 2-3 степени в первую неделю жизни оказывает влияние применение добутамина в первую неделю жизни ($p < 0,001$), оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте менее или равная 6 баллам ($p = 0,001$), отсутствие перевода на ИВЛ в первые 24 часа жизни ($p = 0,004$) и поздний перевод на ИВЛ после 72 часов жизни ($p < 0,001$). Чувствительность полученной модели составила 63,2%, специфичность 100%. Общий процент верно предсказанных значений зависимой переменной – $95,8 \pm 1,6\%$.

Еще одно грозное осложнение, обуславливающее исход и дальнейший прогноз — это ПВЛ. Для выявления факторов, влияющих на ее развитие, также был выполнен компьютерный анализ методом Древо решений, представленный на рисунке 24.

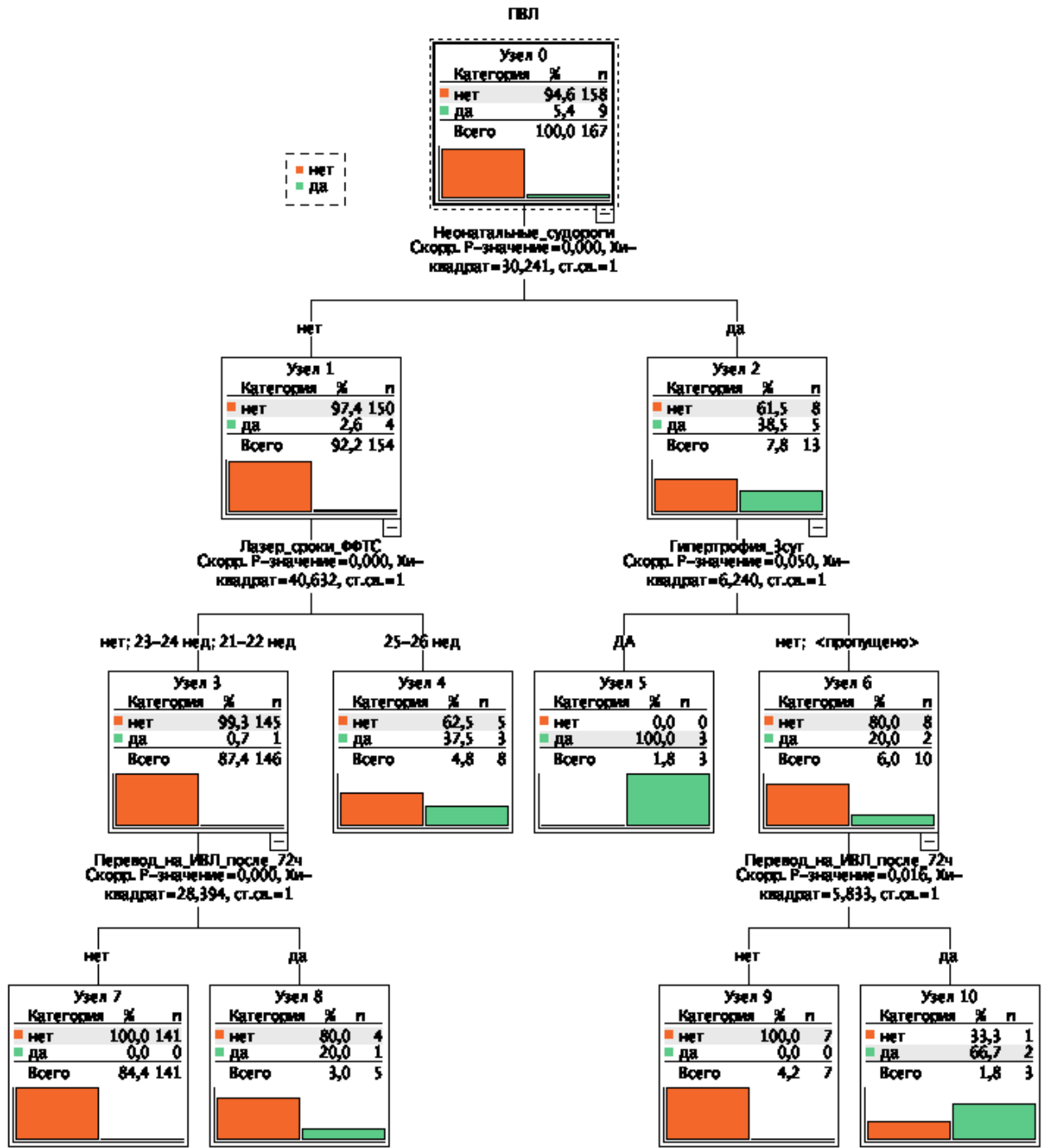


Рисунок 24 - «Дерево решений» для детей с ПВЛ

Как видно из представленных результатов, ведущим фактором, влияющим на дальнейшее развитие ПВЛ, являются неонатальные судороги ($p < 0,001$), в особенности при наличии в возрасте 3 суток жизни гипертрофии миокарда. Также

влияние оказали поздние сроки лазерокоагуляции сосудистых анастомозов (на 25-26 неделе беременности) и поздний перевод на ИВЛ (после 72 часов жизни) ($p < 0,001$). Чувствительность полученной модели составила 55,6%, специфичность 99,4%. Общий процент верно предсказанных значений зависимой переменной – $97,0 \pm 1,3\%$.

В 2019 году был завершен набор пациентов в исследуемые группы. На основании полученных в исследовании данных был скорректирован алгоритм ведения пациентов, рожденных в результате монохориальных многоплодных беременностей. Для оценки эффективности обновленных алгоритмов лечения был проведен сравнительный анализ с детьми, рожденными от многоплодных монохориальных беременностей, в период с 2019 по 2020 гг. в терапии которых были изменены подходы. Новые алгоритмы терапии детей, рожденных в результате многоплодных монохориальных беременностей включали: при нарушениях центральной гемодинамики первой линией кардиотонических препаратов применялись допамин в сочетании с левосименданом, добутамин при терапии данной группы детей не применяли, для профилактики тяжелой БЛД в первые сутки жизни, при отсутствии выраженных нарушений гемодинамики, ведение детей осуществляли преимущественно на неинвазивной респираторной терапии; проводили своевременную внутриутробную коррекцию ФФТС методом селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты.

В исследование дополнительно было включено 130 новорожденных детей, родившихся в результате монохориальных многоплодных беременностей, из них с ФФТС - 34 ребенка, ССЗРП - 38 детей, дети, родившиеся в результате неосложненной монохориальной беременности (контроль) - 58.

Для оценки эффективности измененной тактики ведения данной группы пациентов нами был проведен анализ летальности, неблагоприятного исхода и койко-дней, проведенных в ОРИТН и отделении патологии детей. Кроме того оценивали частоту развития различных тяжелых поражений ЦНС (ПВЛ, ВЖК 2-3), а также гипертрофии миокарда. Все дети были разделены на 2 группы: группа 1 –

новорожденные дети наблюдавшиеся до 2019 года, группа 2 - новорожденные наблюдавшиеся в 2019-2020 гг.

Характеристика новорожденных детей в исследуемых группах представлена в Таблице 44. Группы были сопоставимы по гестационному возрасту ($p = 0,273$) (Рисунок 25).

Таблица 44 - Характеристика новорожденных в изучаемых группах

Показатели		Группа 1 N=169	Группа 2 N=130	p
Гестационный возраст, недели Me [IQR25%-75%] (min-max)		32,3 [31,5;32,4] (25-39)	32,4 [31,8;32,8] (26-38)	0,27
Масса тела при рождении, г Me [IQR25%-75%] (min-max)		1620 [1536; 1721] (370-3580)	1870 [1772; 1952] (650-3030)	0,001
Длина, см Me [IQR25%-75%] (min-max)		40 [39; 40,7] (25-52)	40 [41,4; 42,8] (28-50)	0,001
Апгар	- На 1 минуте, Me [IQR25%-75%] (max-min)	7 [6,2; 6,6] (1-8)	7 [6,6; 7] (3-8)	0,022
	- На 5 минуте, Me [IQR25%-75%] (max-min)	8 [7,2; 7,6] (1-9)	8 [7,5; 7,8] (5-9)	0,043

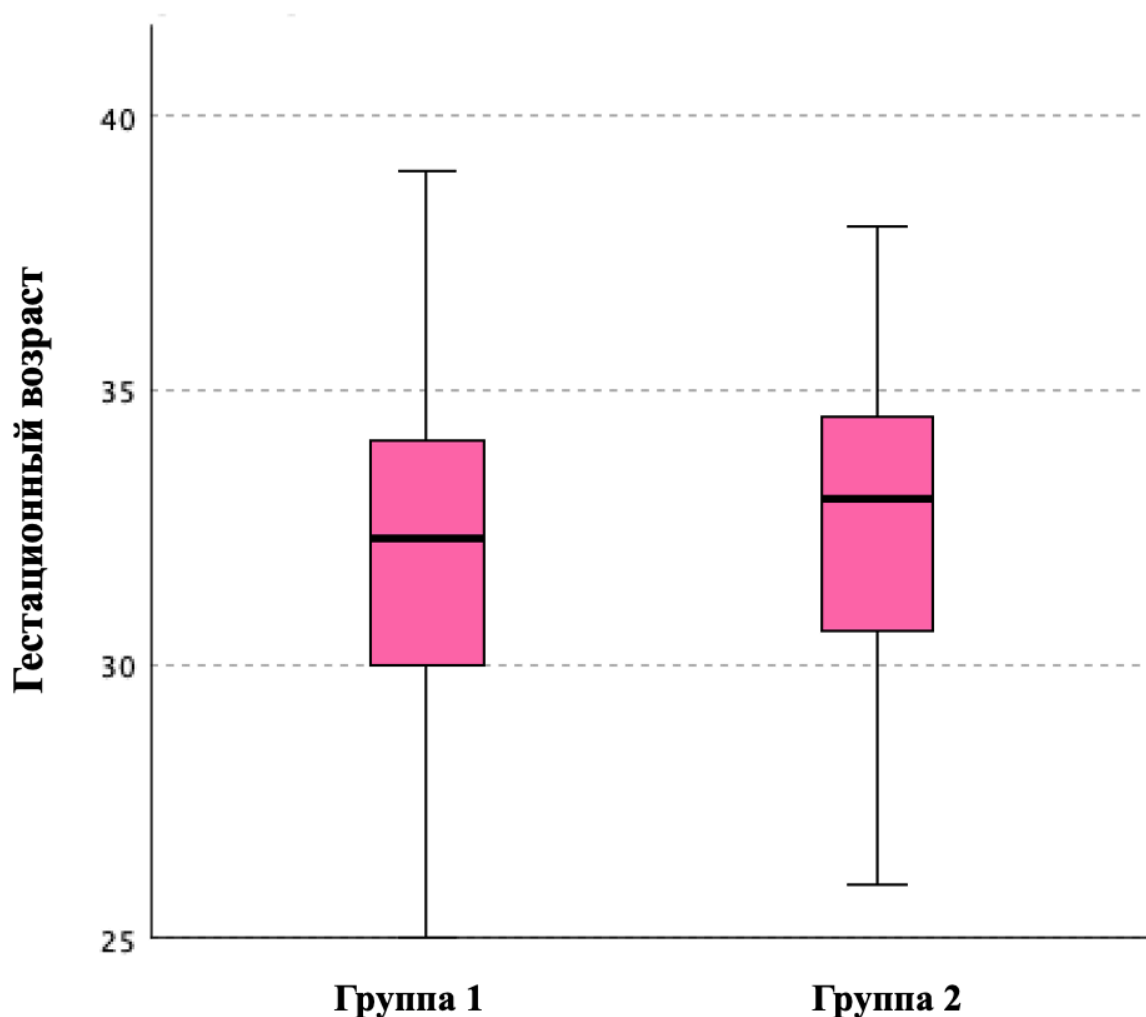


Рисунок 25 – Сравнительный анализ по гестационному возрасту детей рожденных до 2019 года с детьми рожденными в 2019-2020 гг.

При анализе исходов в исследуемых группах были выявлены статистические различия. Достоверно ниже была частота неблагоприятного исхода у детей, выхоженных по измененному алгоритму ($p < 0,001$) (Таблица 44)

Таблица 45 - Сравнительный анализ исхода среди групп детей, рожденных в период с 2016 по 2019 годы и после 2019 года

Исход	Все двойни		p
	Группа 1 N = 167	Группа 2 N = 130	
Неблагоприятный, абс., (%)	36 (21,6)	9 (6,9)	< 0,001
Благоприятный абс., (%)	131 (78,4)	121 (93,1)	

Шансы благоприятного исхода в группе 2 были выше в 3,7 (95% ДИ: 1,709–7,988) раза, по сравнению с группой 1 (Рисунок 26).

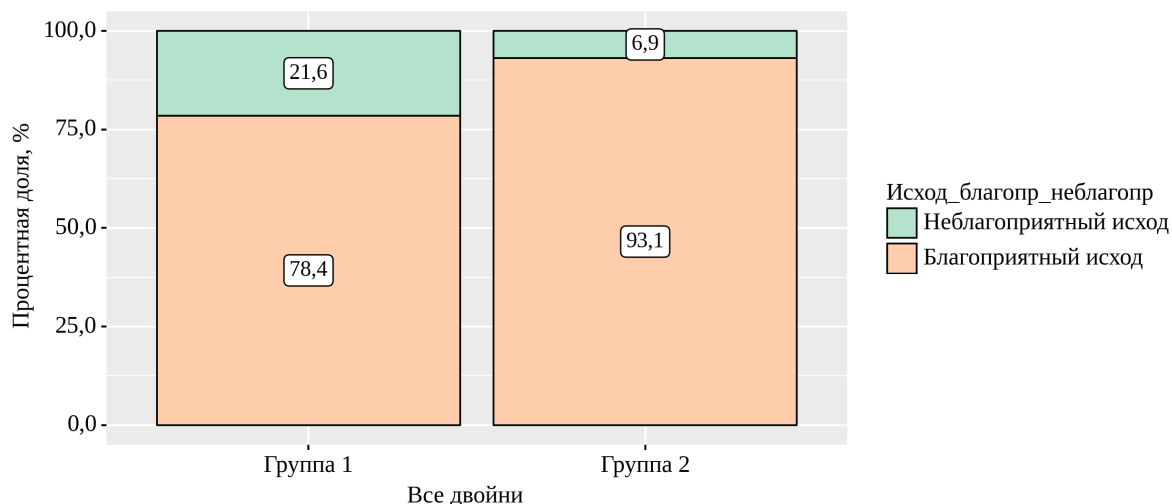


Рисунок 26 - Сравнительный анализ исхода среди групп детей, рожденных в период с 2016 по 2019 годы и после 2019 года

Таблица 46 - Сравнительный анализ летального исхода среди всех детей, рожденных в результате монохориальных многоплодных беременностей в период с 2016 по 2019 годы и с 2019 по 2020 года

Показатель	Категории	Все двойни		p
		Группа 1 N = 167	Группа 2 N = 130	
Исход	Летальный исход абс., (%)	14 (8,4)	4 (3,1)	0,057
	Живой абс., (%)	153 (91,6)	126 (96,9)	

Имеется тенденция к снижению показателей летальности среди детей, выхоженных по обновленным алгоритмам, по сравнению с детьми, выхаживание которых ранее осуществляли по стандартной методике ($p=0,057$) (Таблица 45).

При проведенном анализе отмечается значимое снижение частоты развития таких осложнений как гипертрофия миокарда, ПВЛ, ВЖК тяжелых степеней и

тяжелых инвалидизирующих поражений ЦНС среди детей получавших терапию и выхаживание в ОРИТ им. А.Г. Антонова по обновленным алгоритмам (Таблица 46).

Таблица 47 - Исходы среди новорожденных наблюдавшихся до 2019 года и в 2019 – 2020 годах

Показатели	Категории	Дети включенные в исследование		p
		Группа 1 N = 167	Группа 2 N = 130	
Гипертрофия миокарда абс., (%)		20 (12,0)	7 (5,4)	0,050
ПВЛ абс., (%)		9 (5,4)	2 (1,5)	0,121
ВЖК 2-3 ст абс., (%)		19 (11,4)	8 (6,2)	0,120
ВЖК всех степеней		49 (29,3)	25 (19,2)	0,046
Инвалидизирующие поражения ЦНС		25 (15,0)	8 (6,2)	0,016

Проводился анализ среди групп: исходы у детей с ФФТС и ССЗРП рожденных до 2019 года сопоставлялись с детьми с ФФТС и ССЗРП получавшим терапию в ОРИТ им. Проф. А.Г. Антонова по новому алгоритму в 2019-2020 гг. для оценки эффективности предложенных мер (Рисунок 27 и 28).

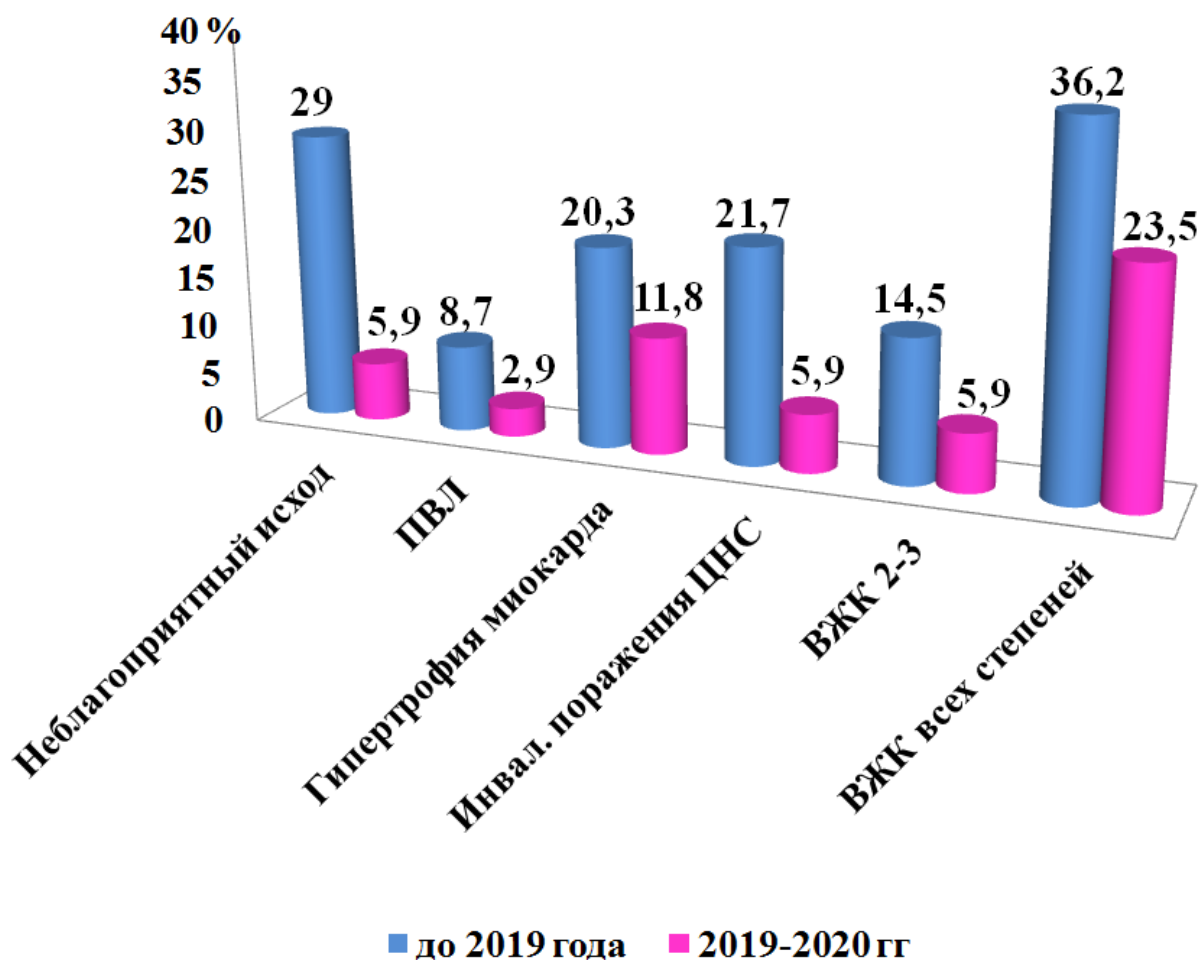


Рисунок 27 - Динамика частоты неблагоприятных исходов среди детей с ФФТС в исследуемых группах

Отмечается значимое снижение частоты неблагоприятных исходов у детей с ФФТС получавших терапию по обновленному алгоритму ($p=0,007$). Статистически значимой разницы частоты развития гипертрофии миокарда, ПВЛ и ВЖК различных степеней не отмечается, однако статистически значимо снизилась частота инвалидизирующих поражений ЦНС, включавших в себя не только ВЖК и ПВЛ, но и тяжелые гипоксические и геморрагические поражения головного мозга ($p = 0,041$).

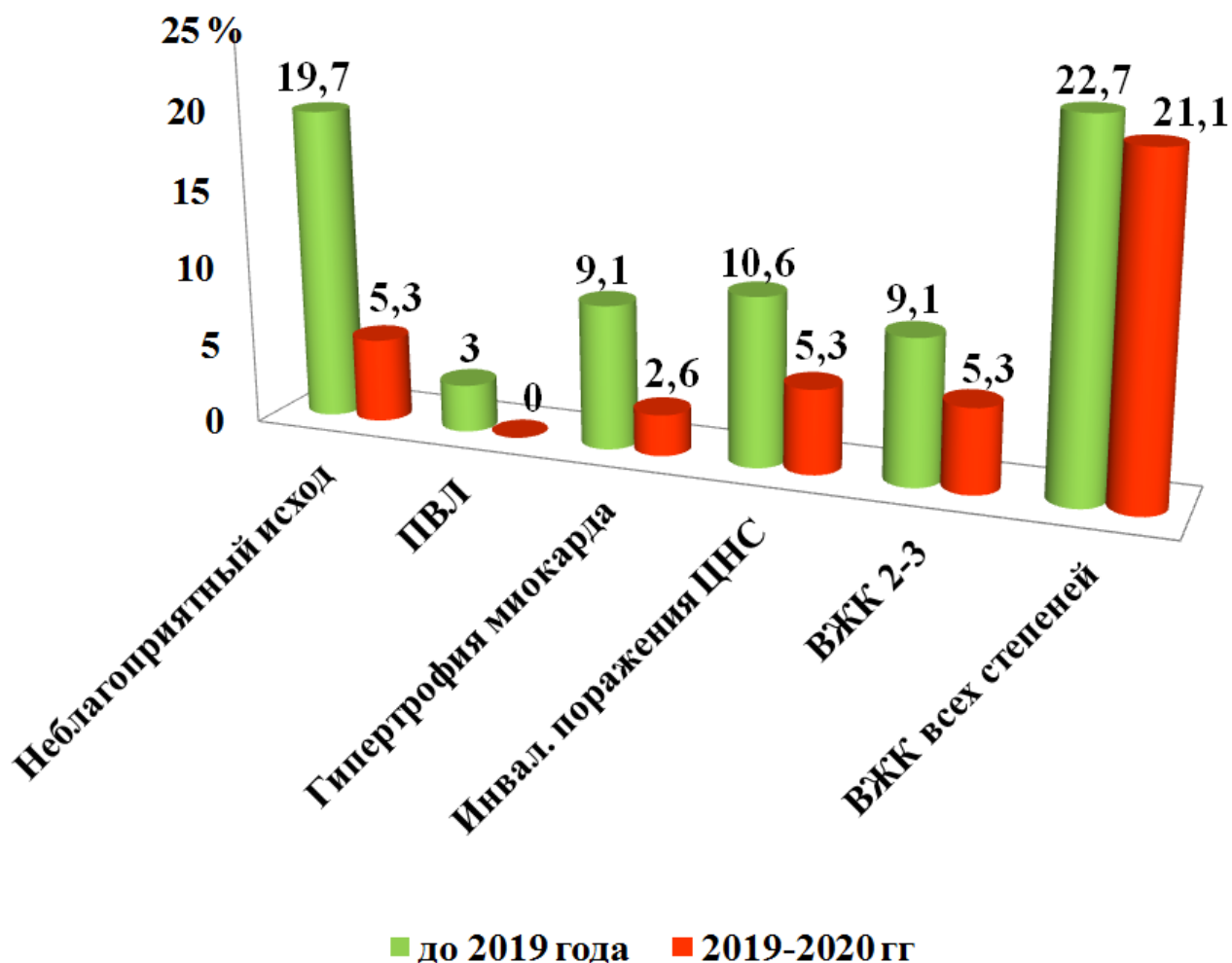


Рисунок 28 - Динамика частоты неблагоприятных исходов среди детей с ССЗРП в исследуемых группах

Среди детей с ССЗРП при выхаживании по новому алгоритму также отмечается снижение частоты неблагоприятного исхода ($p=0,048$). Статистически значимой разницы частоты развития гипертрофии миокарда, ПВЛ и ВЖК различных степеней и инвалидизирующих поражений ЦНС не отмечалось, однако в динамике количество случаев со снижением (Рисунок 3.6.6).

Нами был проведен анализ койко-дня в ОРИТН среди детей, наблюдавшихся в отделении до 2019 года и в 2019-2020 гг. (Таблица 47).

Таблица 48– Анализ койко-дня в ОРИТН в исследуемых группах

Показатель	Категории	Койко-день ОРИТН (день)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Все двойни	Группа 1	8	4 – 21	151	0,004
	Группа 2	6	3 – 10	125	

Проведенный анализ демонстрирует, что длительность пребывания в ОРИТН детей, получавших лечение с 2019 года по обновленному алгоритму, снизилась ($p = 0,004$) (Рисунок 29).

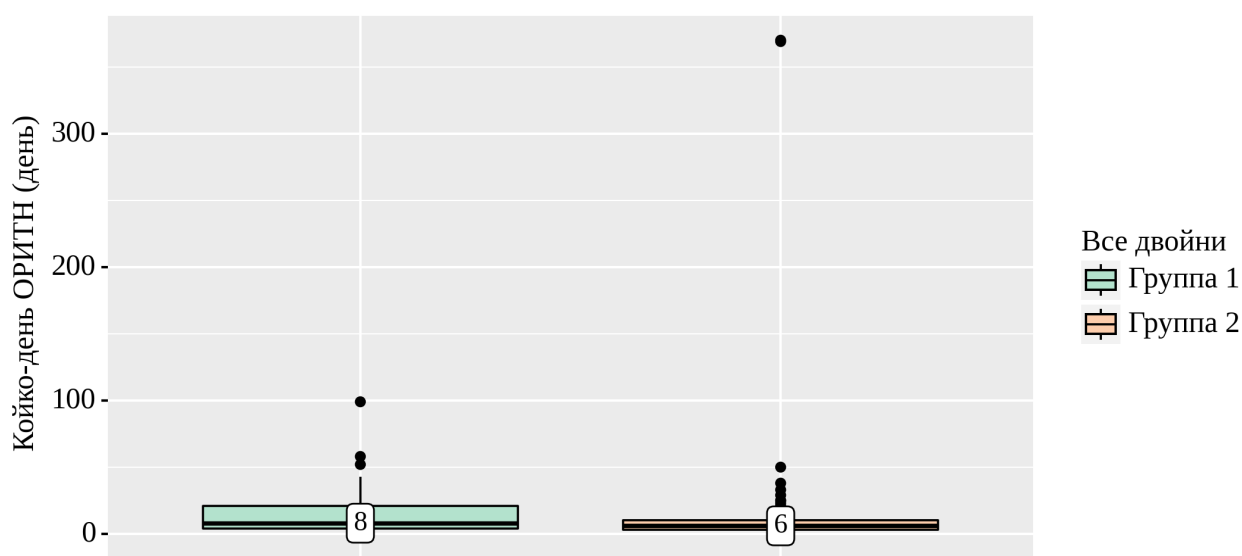


Рисунок 29 — Анализ койко-дня в ОРИТН в исследуемых группах

Аналогичный анализ проведен в отношении койко-дня в отделении патологии . Данные представлены в Таблице 49.

Таблица 49– Анализ койко-дня в ОПН в исследуемых группах

Показатель	Категории	Койко-день ОПН (день)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Все двойни	Группа 1	24	17 – 34	141	0,015
	Группа 2	18	12 – 33	114	

Выявлено снижение койко-дня в ОПНД детей, получавших лечение с 2019 года по обновленному алгоритму ($p = 0,015$) (Рисунок 30).

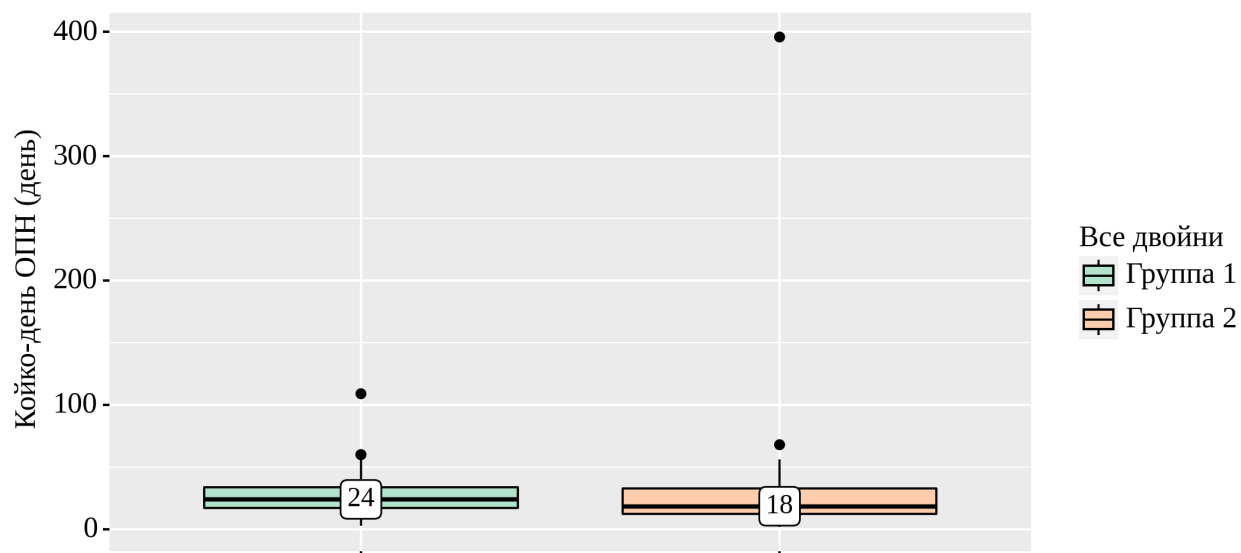


Рисунок 30 – Анализ койко-дня в ОПН в исследуемых группах

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение многоплодной беременности в настоящее время является крайне актуальной темой в связи с увеличением ее распространенности, обусловленной широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий. При многоплодной беременности возрастают риски, увеличивается частота осложнений, материнская заболеваемость и смертность могут увеличиваться в 5–7 раз [71].

Фето-фетальный трансфузионный синдром – одно из самых тяжелых осложнений многоплодной монохориальной беременности. Он характеризуется несбалансированным шунтированием крови через поверхностные и глубокие анастомозы плаценты, от одного плода (донора) к другому (реципиенту). ФФТС сопровождается высоким риском перинатальной смертности и заболеваемости, частота может колебаться от 15-17% до 58-80% по данным разных источников. Зависит это зачастую от срока гестации и тяжести гемодинамических нарушений [73, 74, 75]. В ряде исследований показана зависимость перинатального исхода от стадии ФФТС, согласно классификации Р. Квинтеро [76, 77, 78]. При прогрессировании данного осложнения возрастает риск неблагоприятного исхода [79, 80].

В подавляющем большинстве дети, рожденные в результате беременности, осложненной ФФТС, недоношенные. Новорожденные с ФФТС имеют высокий уровень смертности и заболеваемости, ассоциированный в том числе и с недоношенностью. Частота таких заболеваний, как ретинопатия недоношенных, некротизирующий энтероколит, гипоксические и геморрагические поражения ЦНС у этой группы детей значительно выше [81, 82]. Смертность среди детей с ФФТС по данным различных источников, варьирует от 5 до 29% [82, 83]. В высоком проценте случаев летальный исход отмечается среди детей ЭНМТ и ОНМТ [84, 85]. Тяжесть состояния после рождения обусловлена внутриутробным патогенезом развития осложнений как у донора, так и у реципиента. Первичное

нарушение развития части плаценты донора приводит к возрастанию периферического сопротивления в сосудах плаценты и сбросу крови к реципиенту и, как следствие, к гиповолемии донора [86, 87].

Вторым, не менее грозным осложнением многоплодной монохориальной беременности является синдром селективной задержки роста плода. Частота данного синдрома может варьировать от 10% до 25% [88]. ССЗРП сопряжен с высоким риском внутриутробной гибели одного из плодов, а также с высокой заболеваемостью среди новорожденных [89, 90]. Основной причиной развития данного синдрома является неадекватное перераспределение плаценты между близнецами [91]. Но также важную роль играют плацентарные анастомозы, их тип и размер оказывает влияние на шунтирование крови и перенос питательных веществ от одного плода к другому [92, 93]. Определение стадии ССЗРП принято на основе типа кровотока в артерии пуповины плода. Если 1 тип ССЗРП достаточно благоприятный, то 2 и 3 тип часто сопровождаются неблагоприятными исходами и неврологическими осложнениями у выжившего плода [94]. Нет в настоящее время единого мнения, какой подход наиболее верный: при установке диагноза ССЗРП и определении стадии необходимо делать акцент на персонализацию подхода и пролонгацию срока беременности. Тактика ведения пациенток с ССЗРП включает длительное наблюдение в стационаре, при показаниях преждевременное родоразрешение, селективный фетоцид плода [95, 96].

Учитывая рост частоты многоплодных беременностей, а вместе с ним и частоты осложнений, возникающих в период беременности и после рождения у детей подтверждает актуальность персонализированного подхода не только у беременных, но и у детей в периоде новорожденности. Во многом тяжесть состояния детей обусловлена недоношенностью, морфофункциональной незрелостью, однако, принимая во внимание особые патогенетические механизмы развития синдромов ФФТС и ССЗРП, очевиден тот факт, что в раннем неонатальном периоде в этой группе детей необходим индивидуализированный подход.

С целью оптимизации тактики выхаживания новорожденных, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности проведено ретроспективное исследование 89 беременных и 167 новорожденных, которые находились под наблюдением и были родоразрешены на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2016-2018 годах. Дополнительно в исследование для оценки эффективности внедренных методов выхаживания было включено 130 новорожденных детей, родившихся в результате монохориальных многоплодных беременностей в 2019-2020 гг. Нами проводился анализ летальности, неблагоприятного исхода и койко-дней проведенных в ОРИТН и отделении патологии детей.

В ходе исследования определяли клиническую значимость перинатальных факторов, влияющих на состояние детей в исследуемых группах, анализировали неонатальную заболеваемость и смертность, особенности респираторного и гемодинамического статусов детей.

В нашем исследовании дети были разделены на 3 группы: 1 группу составляли дети, рожденные в результате беременности осложненной ФФТС, 2 группу – дети, рожденные в результате беременности осложненной ССЗРП, а 3-я группа была выбрана контрольной, в нее входили дети, рожденные в результате многоплодной монохориальной беременности не осложненной данными синдромами. Для определения пренатальных факторов оказывавших влияние на дальнейшие исходы в исследуемых группах детей проводился анализ течения 89 многоплодных беременностей, из них 40 беременных с ФФТС вошли в 1 группу, 33 беременных с ССЗРП – во 2 группу, 16 неосложненных монохориальных беременностей вошли в 3 (контрольную) группу. При сравнении данных соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей в трех исследуемых группах, существенных различий выявлено не было. В интересах детей в большинстве случаев (92,1%, n=82) родоразрешение проводилось оперативным путем (проведением операции кесарева сечения) при выявлении угрозы жизни одного из плодов. В 5,9% (n=7) случаев преждевременные роды были самопроизвольными.

По итогам анализа общего материала установлено, что по гестационному возрасту группы были сопоставимы. (Рисунок 31)

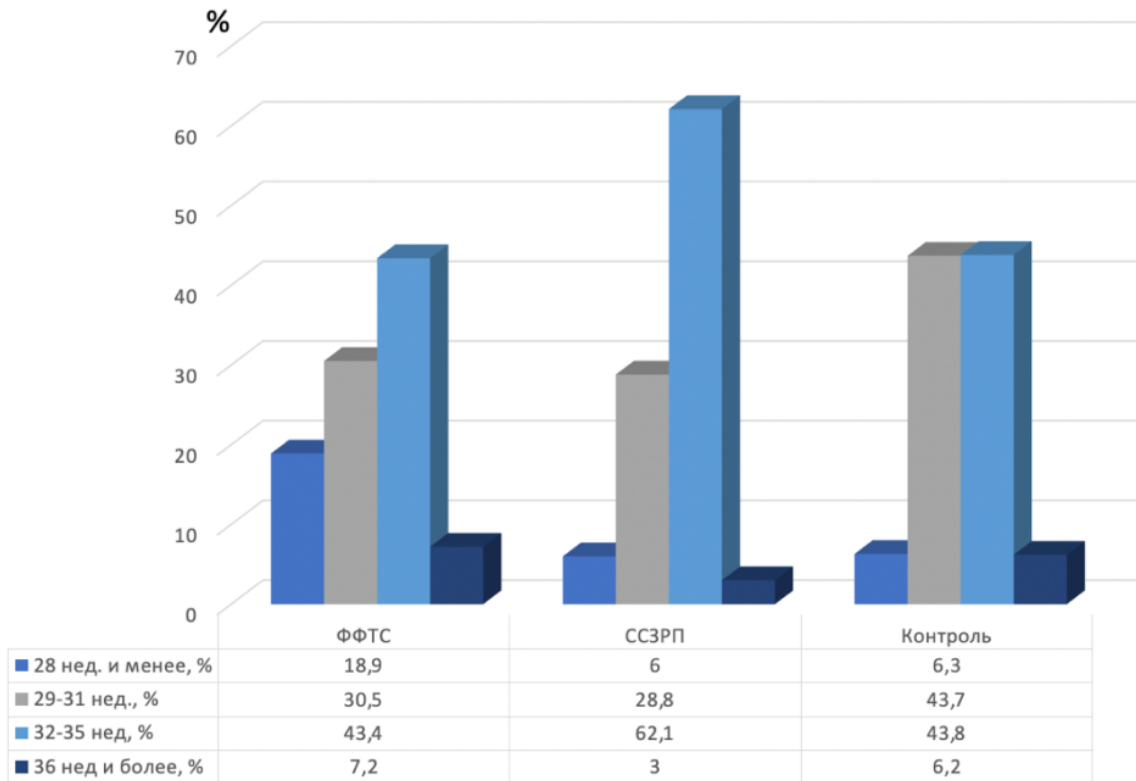


Рисунок 31 - Распределение детей в группах по гестационному возрасту

По массе тела и длине в исследуемых группах отмечались статистически значимые различия: у детей в группах ФФТС и ССЗРП масса тела и длина значимо отличалась от детей, рожденных в результате неосложненной монохориальной беременности: достоверно чаще дети с ФФТС и ССЗРП были с меньшей массой тела. При анализе оценки по шкале Апгар на 1 минуте выявлены различия: максимальное число детей, рожденных в состоянии асфиксии, было отмечено в 1 группе (ФФТС).

При осложненных монохориальных беременностях многие авторы рекомендуют родоразрешение между 32 – 34 неделями беременности [97]. По этой причине зачастую дети с синдромом фето-фетальной трансфузии и ССЗРП в подавляющем большинстве рождаются с гестационным возрастом 34 недели и менее [95]. В нашем исследовании глубоко недоношенные дети также чаще встречались в группе с ФФТС. Это может объяснить тяжестью данного осложнения, приводящего чаще к преждевременным родам в связи с ухудшением состояния одного или двух плодов.

Нами был проведен анализ материнского анамнеза и его влияния на исходы в исследуемых группах. Одним из важных критериев, оказывающих влияние на благоприятный исход и выживаемость является тип родоразрешения.

В литературе мало данных о влиянии метода родоразрешения на исходы при монохориальных беременностях, в особенности при наличии таких осложнений, как ФФТС и ССЗРП. Однако множество авторов рекомендует при многоплодных беременностях с монохориальным типом плацентации прибегать к операции кесарево сечение для снижения рисков возможных осложнений в родах и улучшения исходов для новорожденных [98, 99, 100].

Наша работа подтверждает данные литературы. По результатам нашего исследования шансы на рождения живого пациента, в группе, где методом родоразрешения было выбрано кесарево сечение, были выше в 16 раз, по сравнению с группой детей, рожденных в результате самопроизвольных родов (Рисунок 32). А шансы благоприятного исхода при проведенном кесарево сечении были выше более чем в 4 раза, по сравнению с самопроизвольными родами (Рисунок 33).

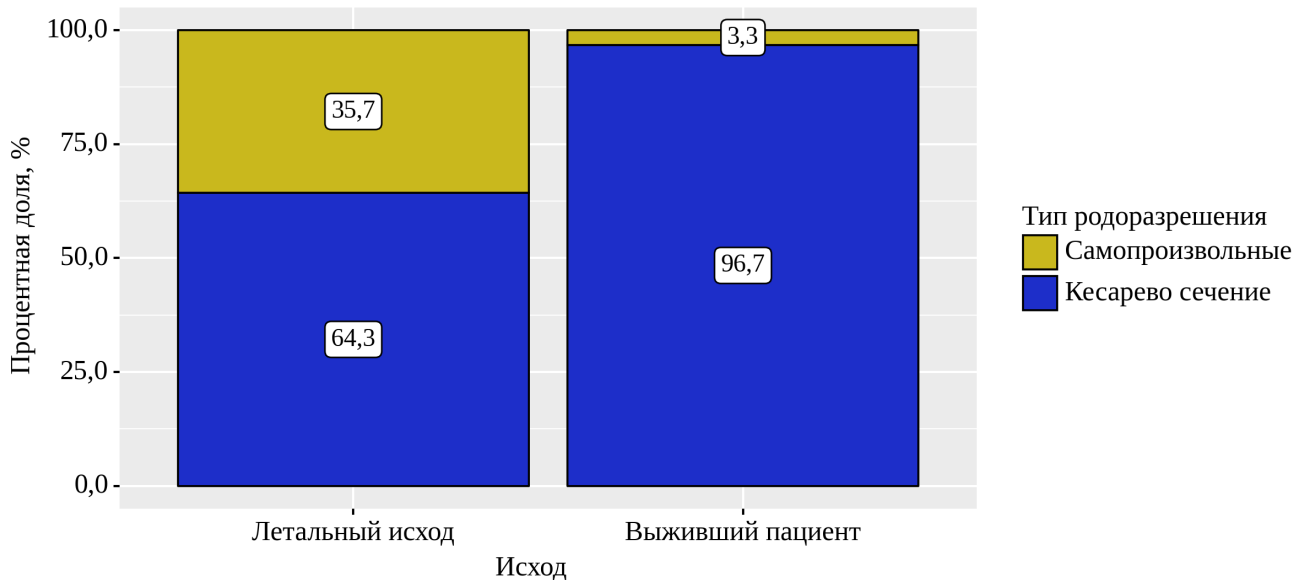


Рисунок 32 – Влияние типа родоразрешения на рождение живого пациента

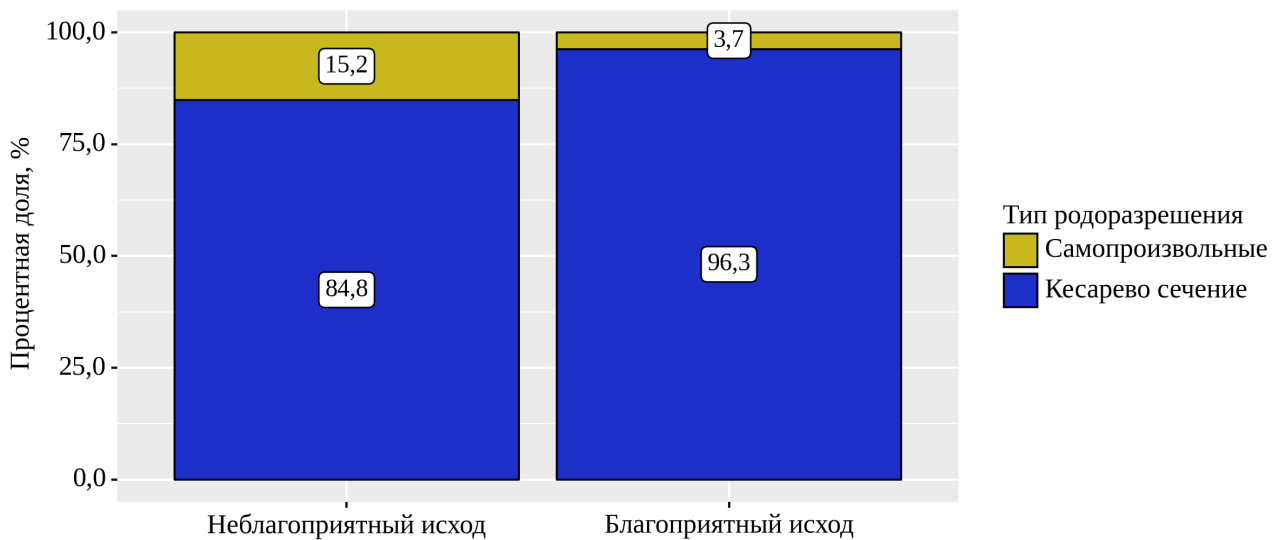


Рисунок 33 – Влияние типа родоразрешения на исход

Подавляющее большинство детей, включенных в исследование были недоношенными. Многоплодная беременность всегда сопряжена с риском преждевременных родов, а при наличии таких осложнений, как ССЗРП и ФФТС, риски возрастают. С целью профилактики РДС беременным проводилась терапия глюкокортикостероидами, в нашем исследовании антенатальная профилактика

РДС была проведена 80% беременным женщинам. В исследуемых группах всем беременным в равной степени проведена профилактика РДС, статистически значимых различий не было выявлено. Это может объяснять и тот факт, что среди групп не отмечалось различий в потребности проведения заместительной сурфактантной терапии. Однако, различался возраст и метод проведения сурфактантной терапии. В большинстве случаев тяжесть дыхательных расстройств у детей с ФФТС была более выраженной и первое введение сурфактанта им проводилось в родильном зале, тогда как у детей с ССЗРП сурфактант вводился в первый раз в отделении реанимации, показатели статистически значимы, как при сравнении групп ФФТС и ССЗРП, так и при сравнении этих детей с контрольной группой ($p=0,015$; $p=0,016$ соответственно).

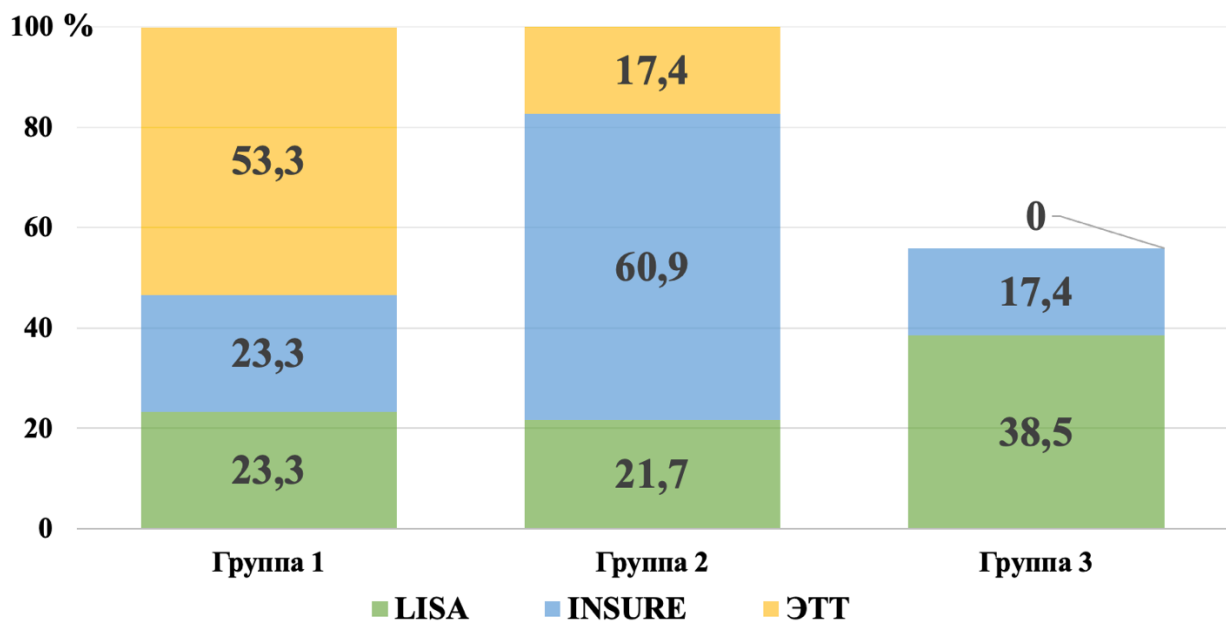


Рисунок 34 - Методы введения сурфактанта в исследуемых группах

У детей с ФФТС при сравнении с детьми, рожденными в результате неосложненных монохориальных беременностей и ССЗРП, достоверной чаще первое введение сурфактанта проводилось через ЭТТ на фоне начатой ИВЛ, что

также обусловлено большей тяжестью состояний у этих детей при рождении ($p=0,010$; $p=0,021$, соответственно) (Рисунок 34).

При оценке длительности пребывания в условиях ОРИТН у детей с ФФТС достоверно значимой разницы среди доноров и реципиентов не отмечалось. Так же нет значимости в частоте проведения респираторной терапии (инвазивная ИВЛ) и потребности в применении препаратов экзогенного сурфактанта. Однако, длительность респираторной терапии у детей с ССЗРП была дольше, а дети с ФФТС чаще требовали традиционной ИВЛ или ВЧОВЛ. При этом частота неблагоприятного исхода в виде БЛД тяжелой степени у детей из всех трех исследуемых групп выше при переводе на ИВЛ детей в первые 24 часа жизни ($p=0,014$), а при переводе на ИВЛ после 72 часов жизни выше частота ВЖК 2-3 степени и ПВЛ ($p= <0,001$; $p=0,005$, соответственно). По данным литературы тяжелая бронхолегочная дисплазия (БЛД) у детей от осложненной беременности отмечается чаще (38% случаев) по сравнению с детьми от неосложнённых многоплодных беременностей (16% случаев) [98]. В нашем исследовании среди групп статистически значимых различий выявлено не было, БЛД тяжелой степени отмечалось у детей с ФФТС и ССЗРП в 4,3% и 6,1%, соответственно. У детей из контрольной группы БЛД тяжелой степени тяжести не было диагностировано.

Существуют различные методы терапии ФФТС. Консервативная терапия считается неэффективной и в настоящее время представляет больше исторический интерес. Их хирургических методов лечение наиболее эффективным является селективная лазерная коагуляция сосудистых анастомозов [101, 28]. Этот метод лечения является патогенетическим, направлен на прекращение патологического шунтирования, разделение кровообращения близнецов [69, 102]. Данный метод влияет на гемодинамику плодов и может в момент проведения операции ухудшать состояние реципиента, однако при успешном проведении в динамике отмечается прогрессивное улучшение [103, 104]. Плод донор испытывает перегрузку объемом, может отмечаться транзиторный отек плода, увеличение размеров сердца, однако, как и у реципиента при удачном проведении процедуры в динамике состояние улучшается [105, 106, 68]. В ряде источников описывается выживаемость плодов

при данной методике более 50%, что сопоставимо с амниоредукцией, однако частота повреждений головного мозга новорожденных достоверно ниже [107]. Наше исследование продемонстрировало, что при отсутствии внутриутробно проведенной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты частота ВЖК 2-3 степени выше ($p = 0,016$). Шансы развития ВЖК 2-3 степени в группе у детей с проведенной внутриутробно лазерокоагуляцией были практически в 10 раз ниже, по сравнению с группой, где лазерокоагуляция сосудистых анастомозов не проводилась (Рисунок 35).

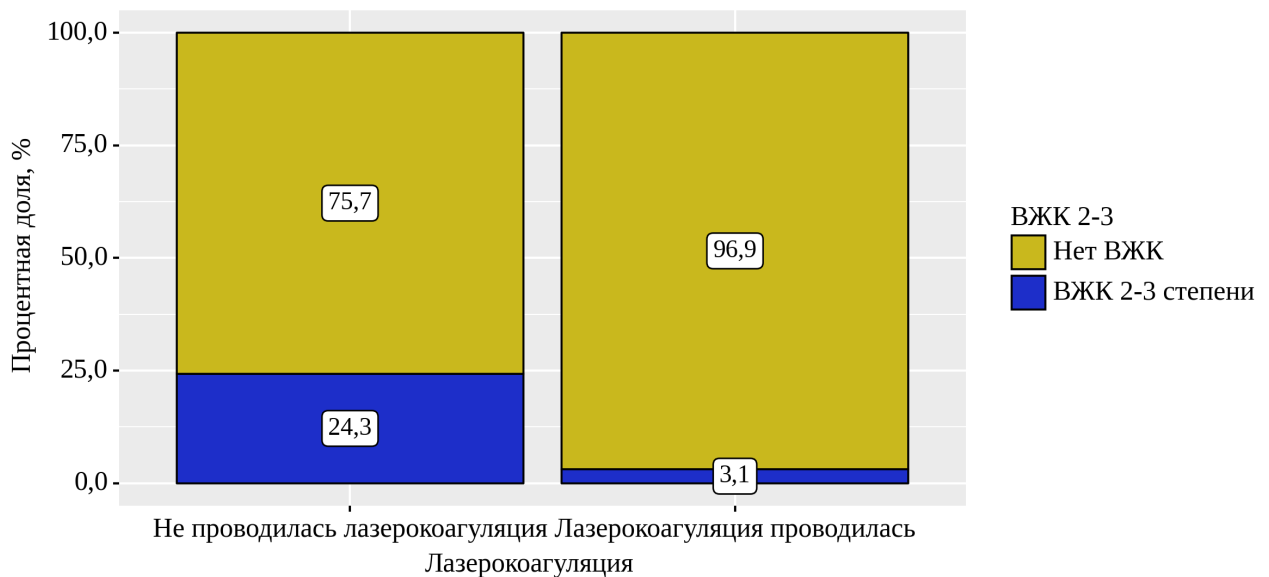


Рисунок 35 – ВЖК 2-3 ст. в зависимости от наличия или отсутствия проведенной лазерокоагуляции

Рекомендуемый срок проведения селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты варьирует в диапазоне 16 – 26 недель. Срок проведения внутриутробного хирургического лечения оказывает влияние на исходы и выживаемость плодов [108, 109].

Результаты нашего исследования сопоставимы с описанными данными иностранных авторов. В частности, по данным работы, проведенной в Японии частота таких неврологических осложнений, как ПВЛ и ВЖК, без своевременной

внутриутробной коррекции ФФТС, возрастает [110]. Также есть ряд исследований, в которых проведено сравнение методов внутриутробного лечения ФФТС: амниоредукции и лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты. При амниоредукции выше частота неврологических осложнений в сравнении с проведенной внутриутробно лазерокоагуляции, даже при ее проведении после 26 недель беременности (23% и 15 %, соответственно). [111, 112]

На исходы после проведенной селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты могут оказывать влияние срок беременности, на котором фетоскопия была проведена, стадия ФФТС, предполагаемая масса плодов [113, 114]. Оптимальным сроком для проведения процедуры принято считать 16-26 недель беременности. В нашем исследовании срок проведения селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты находился в диапазоне от 18 до 26 недель, что соответствует мировым стандартам. Вовремя проведенное лечение ФФТС увеличивает процент выживаемости обоих плодов [115, 116, 117, 118]. По данным литературы процент выживаемости может варьировать от 56 до 83% [116, 119, 120]. Однако, есть исследования, показавшие отсутствие разницы исходов при проведении селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты в сроках до 26 недели беременности и после [121]. Нами была отмечена взаимосвязь развития ПВЛ и инвалидизирующих поражений ЦНС, в зависимости от срока проведения лазерокоагуляции ($p = 0,006$, $p = 0,040$, соответственно).

Для определения оптимального срока проведения внутриутробной хирургической коррекции ФФТС для снижения частоты таких осложнений, как ПВЛ и других тяжелых поражений ЦНС, нами проводился ROC-анализ. Пороговое значение для срока гестации, когда проводилась лазерокоагуляция в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 24 недели. Развитие ПВЛ и инвалидизирующих поражений ЦНС прогнозировалось при сроке проведения внутриутробного хирургического лечения позже или на 24 неделе беременности. Чувствительность и специфичность прогноза ПВЛ составили 100,0% и 64,9%, соответственно. Для инвалидизирующих поражений ЦНС

чувствительность и специфичность прогноза составили 70,0% и 65,6%, соответственно.

Не было выявлено зависимости частоты летального исхода, а также развития тяжелого БЛД, ВЖК 2-3 степени от срока проведения внутриутробной селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты. Однако, для снижения частоты ПВЛ и других тяжелых инвалидизирующих поражений ЦНС (включающих в себя как ВЖК тяжелой степени, так и другие геморрагические поражения ЦНС) выявлен оптимальный срок проведения селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты – до 24 недель беременности. Наши результаты оказались сопоставимы с данными литературы.

По нашим данным летальность у детей с ФФТС, наблюдавшихся в условиях ОРИТН, оказалась более чем 4 раза, а у детей с ССЗРП в 1,6 раз выше, чем у недоношенных детей аналогичного гестационного возраста от одноплодных беременностей (летальность в НМИЦАГП им. В.И. Кулакова в период 2016-2019 гг. у детей с ФФТС 15,5%, ССЗРП – 6%, а для детей от одноплодной и дихориальной беременности - 3,6%). Несколько исследований показали, что ФФТС ассоциируется с высоким уровнем неонатальной смертности, варьирующимся от 5 до 29% [76, 122]. К сожалению, подробную информацию о точных показателях (и причинах) трудно определить, поскольку в большинстве исследований упоминается только общий уровень перинатальной смертности (комбинированная внутриутробная и неонатальная смертность) и не указывается отдельно уровень неонатальной смертности. Показатели неонатальной смертности, по-видимому, выше при проведенной внутриутробно амниоредукции (14% до 29%), если сравнивать с детьми, для которых методом внутриутробной терапии была выбрана лазерокоагуляция сосудистых анастомозов плаценты (5-8%) [83]. Высокие показатели смертности при ФФТС во многом обусловлены высокой долей младенцев с крайней степенью недоношенности и очень низкой массой тела при рождении [84].

Частота ВЖК I и II степени составила 9 %, III степени – 5 %. ПВЛ отмечалась в 1% случаев, у доноров и реципиентов в равной степени. Однако, важен тот факт,

что крайне высока смертность у детей гестационного возраста 29 недель и менее (в ряде источников частота достигает 90%) [123, 124]. В связи с низкой выживаемостью среди детей 29 недель и ниже, в этой группе детей мало описанных долгосрочных исходов: в литературе данные по ВЖК и ПВЛ представлены в группе новорождённых гестационного возраста более 30 недель [125, 126]. В нашем же исследовании неблагоприятные, потенциально инвалидизирующие, исходы (ВЖК 3 степени и другие геморрагические поражения ЦНС, ПВЛ, тяжелое БЛД) чаще всего были в группе детей с ФФТС при сравнении с детьми с ССЗРП и детьми, рожденными в результате неосложненных монохориальных беременностей, однако, внутригрупповой значимой разницы среди доноров и реципиентов выявлено не было. По данным литературы, у доноров выше риск развития ПВЛ, гипоксически-ишемического поражения ЦНС, гипоксическое поражение почек и снижение функции почек [127, 128]. В нашем исследовании разницы в частоте неблагоприятных исходов среди доноров и реципиентов не было отмечено.

При ФФТС у плодов внутриутробно отмечаются изменения в сердечно-сосудистой системе: увеличению преднагрузки и постнагрузки, увеличение сердечного выброс [129, 130]. При прогрессировании процесса происходит дальнейшее ремоделирование сердечно-сосудистой системы развитием атрио-вентрикулярной регургитации, увеличением размеров сердца, в дальнейшей систоло-диастолической дисфункцией в виде снижения сократимости [28, 32, 131].

Понимая патогенез развития ФФТС, очевидным становится тот факт, что у реципиентов за счет внутриутробной длительной гиперволемии чаще отмечается гипертрофия миокарда. У донора развитие гипертрофии миокарда носит компенсаторный характер как результат перегрузки правых отделов сердца из-за гиповолемии [83, 70]. По результатам нашего исследования при сравнительном анализе у детей с ФФТС чаще отмечалась гипертрофия миокарда. Шансы развития гипертрофии в группе детей с ФФТС были выше в 4 раза, по сравнению с детьми без ФФТС.

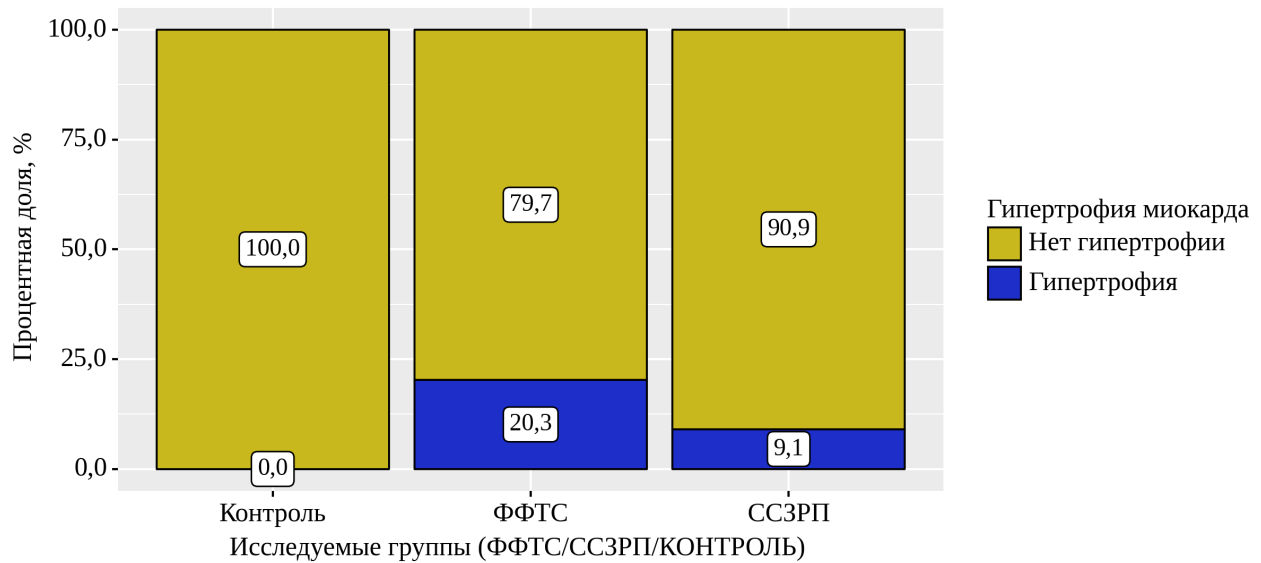


Рисунок 36 – Частота гипертрофии миокарда в исследуемых группах

Наше исследование показало, что гипертрофия миокарда зачастую выявляется у детей с ФФТС, однако, в группе детей с ССЗРП патология выявлялась также достаточно часто (Рисунок 36). Для выявления причин развития гипертрофии миокарда нами был проведен многофакторный анализ, с целью создания алгоритма прогнозирования вероятности развития данной патологии. Проведенный компьютерный анализ методом CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) «Древо решений» продемонстрировал, что у детей, родившихся в результате монохориальной беременности, как осложненной так и неосложненной, ведущей причиной, приводящей к гипертрофии миокарда, оказалось применение добутамина, как препарата выбора при проводимой кардиотонической терапии, а при сочетании таких факторов, как применение добутамина в первую неделю жизни и срок гестации более 34,3 недель, риск развития гипертрофии увеличивался.

Для выявления причин, влияющих на частоту неблагоприятного исхода, все дети, входящие в исследование, для решения ряда задач были перераспределены и разделены на 2 группы: 1 группа дети с неблагоприятным исходом включавшим в себя летальный исход, ПВЛ, ВЖК 2-3 степени, тяжелую БЛД и инвалидизирующие

поражения ЦНС (тяжелые гипоксически-геморрагические поражения ЦНС), а вторую группу составляли дети с благоприятным исходом. Для создания алгоритма индивидуализированного ведения пациентов нами был проведен многофакторный анализ для выявления группы причин, приводящих к неблагоприятным исходам: летальный исход, ВЖК 2б-3 степени, ПВЛ. По нашим данным, у детей риск неблагоприятного исхода выше при совокупности таких факторов как наличие ДВС синдрома (в виде клинических проявлений геморрагического синдрома и нарушений по данным коагулограммы), поздний перевод на ИВЛ после 72 ч.ж.и с неонатальными судорогами в анамнезе ($p=0,021$). У детей без ДВС синдрома при сочетании таких факторов, как масса тела более 830 г при проведении внутриутробной лазерокоагуляция сосудистых анастомозов на сроке позднее 25 недель увеличивается риск неблагоприятного исхода ($p=0,000$).

В группу факторов, оказывающих влияние на развитие ВЖК 2-3 степени, по результатам нашего исследования можно включить: перевод на ИВЛ в первые 24 часа или позднее 72 часов для детей с оценкой по шкале Апгар на 5-ой минуте менее 6 баллов. При совокупности этих факторов отмечается высокий риск развития ВЖК 2Б-3ст. Для развития ПВЛ ведущим фактором были выявлены неонатальные судороги. Для детей с ФФТС на развитие ПВЛ влияли сроки проведения внутриутробной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов. При проведении лазерокоагуляции сосудистых анастомозов на поздних сроках (25-26 недель) также при отсутствии неонатальных судорог риск развития ПВЛ высокий.

В 2019 году был завершен набор пациентов в исследуемые группы. Наше исследование показало особенности у детей не только с ФФТС и ССЗРП, но и всех детей, рожденных от монохориальных многоплодных беременностей. На основании полученных в исследовании данных, был скорректированный алгоритм ведения этих пациентов. В новый алгоритм был включен ранний перевод на ИВЛ, оценка респираторный нарушений для исключения позднего перевода на ИВЛ, комплекс кардиотонических препаратов при нарушениях центральной гемодинамики у детей, рожденных в результате монохориальной беременности,

был изменен с учетом высокого риска развития гипертрофии миокарда – исключен добутамин, так как он напрямую стимулирует β -адренорецепторы сердца повышая риск формирования гипертрофии или при наличии усугубляя ее тяжесть [132]. Для восстановления сниженной сократительной способности миокарда в качестве стартового препарата начал применяться левосимендан. Препарат обладает кальций-сенсibiliзирующим эффектом, действует путем связывания с миокардиальным тропонином. Вызывая изменение конфигурации тропомиозина, обнажает актиновые и миозиновые элементы, обеспечивая более эффективное сокращение. Из-за его кальций-сенсibiliзирующего действия не происходит внутриклеточного накопления кальция и, следовательно, не нарушается диастолическое расслабление, что крайне важно для избежания развития гипертрофии или усугубления ее проявлений [132, 133, 134]. В периферических сосудах левосимендан открывает чувствительные к аденозинтрифосфату калиевые каналы сосудов, вызывая гиперполяризацию и сосудистую релаксацию. Этот эффект снижает постнагрузку на сердце и способствует коронарной вазодилатации [135]. Несколько исследований на взрослой популяции демонстрируют ранние и поздние преимущества применения левосимендана при состояниях с низким сердечным выбросом, в основном связанных с острыми коронарными синдромами, с низким профилем побочных эффектов [136, 137].

Для оценки эффективности применяемых обновленных алгоритмов лечения был проведен дополнительный анализ: сравнительный анализ среди детей, включенных в наше исследование (рожденных в период 2016–2018 гг.) с детьми рожденными от многоплодных монохориальных беременностей в период с 2019 по 2020 гг. в терапии которых были изменены подходы. Из них с ФФТС 34 ребенка, ССЗРП 38 ребенка, а также дети, родившиеся в результате неосложненной монохориальной беременности 58.

Все двойни были поделены на 2 группы: группа 1 – дети рожденные в результате монохориальных многоплодных беременностей и получавшие терапию в 2016-2018 гг. по стандартной методике (утвержденным клиническим рекомендациям), группа 2 – дети рожденные в результате монохориальных многоплодных

беременностей в период 2019 -2020 гг., которые выхаживались в условиях ОРИТН по измененному алгоритму.

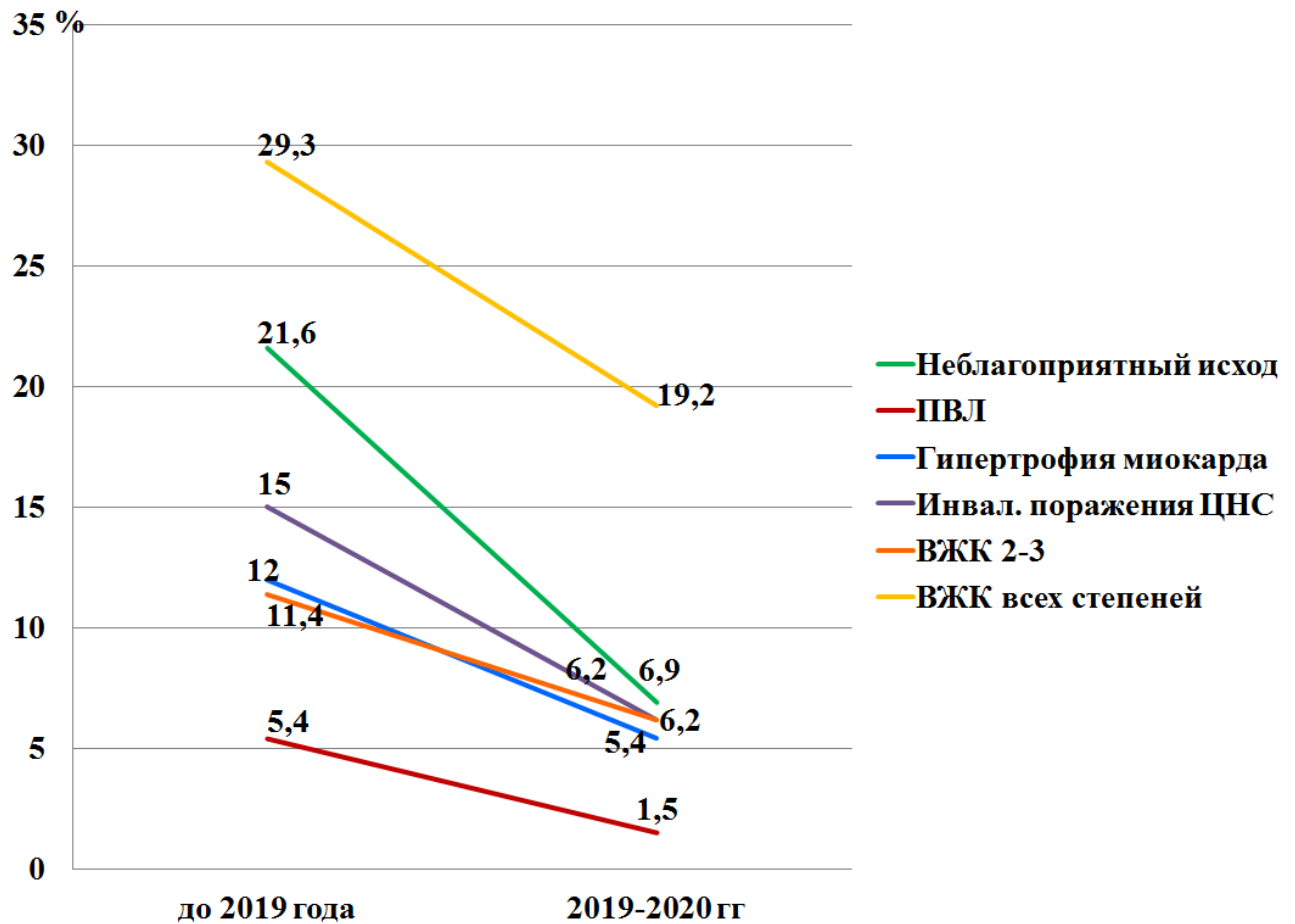


Рисунок 37 - Динамика частоты неблагоприятных исходов среди детей в исследуемых группах

При анализе исходов в исследуемых группах были выявлены статистические различия: достоверно ниже была частота неблагоприятного исхода у детей, выхоженных по измененному алгоритму ($p < 0,001$), снизилась частота инвалидизирующих и летальных осложнений, таких как ВЖК 2-3 ст, ПВЛ, гипертрофии миокарда. Данные представлены на Рисунке 37.

Длительность пребывания в условиях ОРИТН и отделении патологии новорожденных среди выживших детей, получавших терапию комплексную по

обновленным алгоритмам меньше, чем у группы сравнения ($p = 0,004$, $p = 0,015$, соответственно).

Наше исследование еще раз подтвердило особенность и уязвимость детей от многоплодных, а в частности, монохориальных беременностей. Необходима командная работы врачей акушеров-гинекологов и врачей неонатологов для индивидуализированного подхода к каждому пациенту и улучшения как краткосрочных, так и долгосрочных исходов.

Все эти вопросы требуют продолжения детального исследования и углубленного изучения.

ВЫВОДЫ

1. У детей, рожденных в результате многоплодной монохориальной беременности к перинатальным факторам, повышающим риск неблагоприятных исходов таких , как ВЖК 2-3 ст, ПВЛ и летальный исход, относятся: папилломавирусная инфекция у матери, истмико-цервикальная недостаточность, амниоредукция, а также родоразрешение через естественные родовые пути.
2. При проведении селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты у беременных с диагностированным ФФТС до 24 недели беременности риск развития таких инвалидизирующих поражений ЦНС, как ПВЛ, ниже, чем при внутриутробном хирургическом лечении на более поздних сроках беременности.
3. У детей, рожденных в результате многоплодной монохориальной беременности, осложненной ФФТС, при рождении дыхательные нарушения, были большей степени тяжести по сравнению с детьми, рожденными от беременностей, осложненных ССЗРП и неосложненных монохориальных беременностей. В данной группе детей отмечалось прогрессирование дыхательных нарушений и перевод на традиционную ИВЛ, несмотря на проведение маневра продленного вдоха как стартового метода респираторной терапии в родильном зале. Статистически значимо чаще возникали показания для введения препаратов экзогенного сурфактанта в родильном зале, введение преимущественно проводилось инвазивным методом через эндотрахеальную трубку. При сравнительном анализе тяжести дыхательных нарушений статистически значимой разницы среди доноров и реципиентов не выявлено.
4. При переводе на инвазивную респираторную терапию в первые 24 часа жизни детей, рожденных в результате многоплодных монохориальных беременностей, как с ФФТС и ССЗРП, так и без осложнений, риск развития БЛД тяжелой степени повышается 8 раз (95% ДИ: 1,67 – 37,82) ($p=0,014$). Перевод на инвазивную ИВЛ после 72 часов жизни ассоциирован с увеличением риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний 2-3 ст. в 17,3 раза (95% ДИ: 3,73 –

79,95) ($p < 0,001$) и перивентрикулярной лейкомаляции в 15 раз (95% ДИ: 2,95–79,46) ($p = 0,005$).

5. При проведении диагностического Эхо-КГ в первые сутки жизни у детей с ФФТС и детей, рожденных от неосложненных монохориальных беременностей, статистически значимо чаще отмечается снижение сократительной способности миокарда (сниженная фракция выброса из левого желудочка) в сравнении с детьми рожденными в результате монохориальной беременности, осложненной ССЗРП, что служит показанием для использования добутамина в составе стартовой кардиотонической терапии. В раннем неонатальном периоде в исследуемых группах детей нестабильность гемодинамического статуса клинически проявлялась стойкой артериальной гипотензией, что являлось показанием для начала кардиотонической терапии, а у детей с ФФТС статистически значимой чаще чем в остальных группах, проводилась трехкомпонентная вазопрессорная и кардиотоническая терапия, включающая сочетание препаратов допамин, добутамин и адреналин.

У детей с ФФТС, как у реципиентов, так и у доноров, статистически значимо чаще развивается гипертрофия миокарда в первую неделю жизни ($p = 0,005$) при сравнении с новорожденными детьми с ССЗРП и детьми, рожденными от неосложненных монохориальных беременностей. Одним из факторов, увеличивающим риск развития гипертрофии миокарда, может являться применение добутамина в составе стартовой схемы кардиотонической терапии при нарушениях гемодинамики. У детей с ФФТС при применении добутамина – риск возрастает в 5,1 раза (95%ДИ: 1,4-18,6).

6. Изменение алгоритма ведения беременных женщин и новорожденных детей и внедренный комплекс лечебно-диагностических мероприятий, включающий в себя своевременную хирургическую коррекцию ФФТС во время беременности, пересмотр стартовой кардиотонической и респираторной терапии у новорожденных детей, позволили статистически значимо снизить частоту инвалидизирующих и летальных осложнений, таких как ВЖК 2-3 ст., ПВЛ, гипертрофия миокарда, БЛД тяжелой степени, а также сократить длительность

госпитализации новорожденных детей, родившихся в результате монохориальных беременностей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для снижения рисков формирования ПВЛ у детей, рожденных в результате многоплодных монохориальных беременностей, осложненных синдромом ФФТС, рекомендуется проведение селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты у женщин в сроке до 24 недель беременности.
2. У недоношенных детей гестационным возрастом более 34 недель, рожденных в результате многоплодной монохориальной беременности, при назначении первой линии инотропной терапии следует с осторожностью применять препарат добутамин, ввиду высокого риска формирования гипертрофии миокарда с обструкцией выходного тракта левого желудочка.
3. У недоношенных детей, рожденных в результате многоплодной монохориальной беременности, в первые сутки жизни при снижении артериального давления и сниженной сократительной способности миокарда, для снижения риска формирования гипертрофии миокарда, в качестве первой линии кардиотонической терапии рекомендуется применение допамина в сочетании с левосименданом в стартовой дозе 0,1 мкг/кг/мин.
4. Для снижения риска развития таких тяжелых инвалидизирующих поражений ЦНС, как ПВЛ и ВЖК 2-3 ст., рекомендуется непрерывной динамический мониторинг за тяжестью дыхательных нарушений, при прогрессировании с неотложным переводом на ИВЛ не позднее 72 часов жизни.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВЧОВЛ – высокочастотная осцилляционная вентиляция легких

ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

МРТ – магнитно – резонансная томография

МХ – монохориальная

НЭК – некротизирующий энтероколит

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААС – ренин-ангиотензи-альдостероновая система

РАСПМ – Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины

РДС – респираторный дистресс - синдром

СРБ – С – реактивный белок

ССЗРП – синдром селективной задержки роста плода

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФФТС – фето-фетальный трансфузионный синдром

ЦМВ - цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЭМОЛТ – эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭТТ – эндотрахеальная трубка

Эхо-КГ - эхокардиография

АА – артерио – артериальные

AFI - (amniotic fluid index) индекса амниотической жидкости

АV – артерио – венозные

CPAP – (constant positive airway pressure) неинвазивная респираторная терапия с вентиляцией легких постоянным положительным давлением

EGF – (Epidermal Growth Factor) эпидермальный фактор роста

IGF – (insulin-like growth factor) инсулиноподобный фактор роста

PIGF – (placental growth factor) плацентарный фактор роста

PUVF - (Pulsatile umbilical venous flow) пульсирующий венозный ток в пуповине

RFDV - (Reverse flow in the atrial contraction waveform of the ductus venosus); реверсия кровотока в венозном протоке во время систолы предсердий

SLPSV - (selective laser photocoagulation of communicating vessels) селективная лазерная фотокоагуляция сосудистых анастомозов

TAPS – (twin anemia polycythemia syndrome) синдром анемии - полицитемии

TAPS - (Twin anemia-polycythemia sequence) синдром анемии-полицитемии

TGF – (transforming growth factor) трансформирующий фактор роста

UA-AREDV - (Absent or reverse end-diastolic velocity in the umbilical artery) реверсия конечного диастолического тока в пупочной артерии

VEGF – (vascular endothelial growth factor) фактор роста эндотелия сосудов

VV – вено – венозный

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макацария, Н.А. Монохориальная многоплодная беременность / Макацария Н.А. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – №2. – С. 126-130
2. Determinants of perinatal mortality and serious neonatal morbidity in the second twin / В.А. Armson, С. О Connell, V. Persad [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 2006. – Vol. 108. – P. 556-564.
3. Chorionicity and perinatal complications in twin pregnancy: a 10 years case series / P. Manso, A. Vaz, A. Taborda, I.S Silva. // Acta Medica Portuguesa –2011. –Vol. 24(5). – P. 695–698.
4. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study / L. Lewi, J. Jani, I. Blickstein [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2008. – Vol. 199. – P. 514.
5. Efficacy of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence / H. Lee, A.J. Wagner, E. Sy [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2007. –Vol. 196:5. – P. 459.
6. Collins, J. Global epidemiology of multiple birth / J. Collins // Reproductive Biomed. –2007. –Vol. 15 (3). – P. 1472.
7. Фето-фетальный трансфузионный синдром: учебное пособие / А.В. Михайлов, А.Н. Романовский, С.А. Потанин, А.В. Шлыкова; Санкт-Петербург: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2017. – С. 7–10, 21–24.
8. Акушерство: Национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева; Москва: ГЭОТАР – Медиа; – 2009. – С. 334 – 340 – ISBN 978-5-9704-6104-4. – Текст: непосредственный.
9. Gratacós, E. A systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies / E. Gratacós, J.U. Ortiz, J.M. Martinez // Fetal Diagnosis and Therapy. – 2012. – Vol. 32. – P. 145—155.

10. Twin-twin transfusion syndrome: the good news is; there is still room for improvement / L. Lewi [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* – 2012. – Vol. 91 (10). – P. 1131—1133.
11. Endoscopic laser surgery in severe second-trimester twin-twin transfusion syndrome: a three-year experience from Latin American Center / W. Sepulveda, A.E. Wong, V. Dezerega, J.C. Devoto, J.L. Alcalde // *Prenatal Diagnosis*. – 2007. – Vol. 27 (11). – P. 1033-1038.
12. Twin-twin transfusion syndrome: cerebral ischemia is not the only fetal MR imaging finding / B.M. Kline-Fath, M.A. Calvo-Garcia, S.M. O'hara [et al.] // *Pediatric Radiology*. – 2007. – Vol. 37(1). – P. 47–56.
13. Effect of antenatal tocolysis on neonatal outcomes / Klauser C.K., Briery C.M., Keiser S.D. [et al.] // *Journal Maternal Fetal and Neonatal Medicine*. – 2012. – Vol. 25(12). – P. 2778–2781.
14. Shek, N.W. Single-twin demise: Pregnancy outcome / N.W. Shek, S.C. Hillman, M.D. Kilby // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2014; – Vol. 28(2). – P. 249-263.
15. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome / R. Acosta-Rojas, J. Becker, B. Munoz-Abellana [et al.] // *International Journal Gynaecology & Obstetrics*. – 2007. – Vol. 96(2). – P. 98-102.
16. Rode, L. Prevention of preterm delivery in twin pregnancy / L. Rode, A. Tabor // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2014. – Vol. 28 (2). – P. 273–283
17. Twin to twin transfusion syndrome: an antiangiogenic state? / J.P. Kusanovic, R. Romero, J. Espinoza [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Vol. 198 (4). – P. 382.e1-8.
18. Suspected twin-twin transfusion syndrome / M. Gandhi, R. Papanna, M. Teach, A. Johnson, J. Kenneth, Jr. Moise // *Journal Ultrasound in Medicine*. – 2012. – Vol. 31. –P. 941—945.

19. Lewi, L. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences / L. Lewi, J. Deprest, K. Hecher // *American Journal Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol. 208. –P. 19–30.
20. Simpson, L.L. Twin-twin transfusion syndrome / L.L. Simpson // *American Journal Obstetrics and Gynecology*. – 2013. –Vol. 208 (1). – P. 3-18.
21. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas / L. Lewi, M. Cannie, I. Blickstein [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2007. –Vol. 197 (6). – P. 587. e1-8.
22. Maternal plasma and amniotic fluid angiogenic factors and their receptors in monochorionic twin pregnancies complicated by twin to twin transfusion syndrome / C.E. Fox, G.E. Lash, S.J. Pretlove, B.C. Chan, R. Holder, M.D. Kilby // *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*. – 2010. –Vol. 35. – P. 695-701
23. Monochorionic triplets complicated by fetofetal transfusion syndrome: A case series and review of the literature / S.H.P. Peeters, J.M. Middeldorp, E. Lopriore, F.J. Klumper, D. Oepkes // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2012. – Vol. 32. – P. 239-245.
24. Evaluation of conventional doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index / E. Hernandez-Andrade, J.A. Benavides-Serralde, R. Cruz-Martinez, A. Welsh, J. Mancilla-Ramirez // *Fetal Diagnosis and Therapy*. –2012. – Vol. 32: 22–29.
25. Placental characteristics in monochorionic twins with and without twin anemia-polycythemia sequence / E. Lopriore, J. Deprest, F. Slaghekke [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Vol. 112. – P. 753-758.
26. The use of amniotic fluid discordance in the early second trimester to predict severe twin-twin transfusion syndrome / Ryo Yamamoto, Keisuke Ishii, Haruka Muto, Haruna Kawaguchi, Masaharu Murata, Shusaku Hayashi [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2013. – Vol. 34. – P. 8-12.
27. Prevalence and risk factors of cerebral lesions in neonates after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome / D.L. Vanderbilt, S.M. Schrager, A. Llanes, R.H. Chmait // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. –2012. Vol. 207 (4). – P. 320.e1-6.

28. Manning, N. Cardiac manifestations of twin-to-twin transfusion syndrome // N. Manning, N. Archer // *Twin Research and Human Genetics*. – 2016. – Vol. 19(3). – P. 246–254.
29. Fetal hypertension: An insight into the pathogenesis of the twin-twin transfusion syndrome / D. Mahieu-Caputo, L. J. Salomon, J. Le Bidois [et al.] // *Prenatal Diagnosis*. – 2003. – Vol. 23. – P. 640–645.
30. Дремина, Н.Н. Эндотелины в норме и патологии // Н.Н. Дремина, М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина // *Medical Sciences*. – 2016. – № 4. – С. 210–214.
31. Congenital heart disease in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery / E. Lopriore, R. Bokenkamp, M. Rijlaarsdam, M. Sueters, F.P. Vandenbussche, F.J. Walther // *Congenital Heart Disease*. – 2007. – Vol. 2(1). – P. 38–43.
32. The Fetal Heart in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome / T. Van Mieghem, L. Lewi, L. Gucciardo [et al.] // *International Journal of Pediatrics*. – 2010. – Vol. 2010. – P. 8.
33. Amniotic fluid markers of fetal cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome / T. Van Mieghem, E. Done, L. Gucciardo [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2010. – Vol. 202. – P. 48. e1–7.
34. Monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and risk stratification // L. Lewi, L. Gucciardo, T. Van Mieghem, P. de Koninck, V. Beck, H. Medek, D. Van Schoubroeck, R. Devlieger, L. De Catte, J. Deprest // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2010. Vol. 27(3). – P. 121–133.
35. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in monochorionic diamniotic twins with twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser photocoagulation / Fujioka Kazumichi, Hitomi Sakai, Satoshi Tanaka, Sota Iwatani, Keiko Wada [et al.] // *Kobe Journal of Medical Sciences*. – 2013. – Vol. 59 (1). – P. 28-35.
36. Significance of donor anuria differs between monoamniotic and diamniotic twin-twin transfusion syndrome / A.H. Schaap, J.P. van den Wijngaard, P.G. Nikkels [et al.] // *Placenta*. – 2007. – Vol. 28. – P. 523–526

37. Twin-to-twin transfusion syndrome: an antiangiogenic state? / J.P. Kusanovic, R. Romero, J. Espinoza [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2008. – Vol. 198. –P. 382.e1–8.
38. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin / E. Gratacós, L. Lewi, B. Munoz [et al.] // Ultrasound Obstetrics and Gynecology. –2007. – Vol. 30. –P. 28 e34.
39. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth / L. Lewi, L. Gucciardo, A. Huber [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2008. – Vol. 199. –P. 511.e1–7.
40. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, 2 (IGF-1, IGF-2) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in human placenta from preterm deliveries: influence of additional factors / C. Demendi, B. Börzsönyi, Z.B. Nagy [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2012. – Vol. 160(1). –P. 40–44.
41. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward / E. Ortibus, E. Lopriore, J. Deprest [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. –2009. –Vol. 200. – P.494.e1– 8.
42. Monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic flow (Type III): feasibility and perinatal outcome of fetoscopic placental laser coagulation / E. Gratacós, E. Antolin, L. Lewi [et al.] // Ultrasound Obstetrics and Gynecology. –2008. –Vol. 31(6). –P. 669-675.
43. Placental sharing, birth weight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas / L. Lewi, M. Cannie, I. Blickstein [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2007. –Vol. 197(6). – P.587.e1-8.
44. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas / Dan V. Valsky, Elisenda Eixarch, Josep Maria Martinez, Fatima Crispi, Eduard Gratacós // Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. – 2010. – Vol. 15. – P. 342-348.

45. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study / L. Lewi, J. Jani, I. Blickstein, A. Huber [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. –2008. – Vol. 199 (5). –P. 514. e1-8.
46. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery doppler under expectant management // K. Ishii, T. Murakoshi, Y. Takahashi [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2009. – Vol. 26(3). – P. 157-161.
47. Clinical outcome and placental territory ratio of monochorionic twin pregnancies and selective intrauterine growth restriction with different types of umbilical artery Doppler / Y.L. Chang, S.D. Chang, A.S. Chao, P.C. Hsieh, C.N. Wang, T.H. Wang // *Prenatal Diagnosis*. – 2009. – Vol. 29(3). – P. 253 – 256.
48. Gene expression patterns of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction / I. Szentpéteri, A. Rab, L. Kornya, P. Kovács [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. –2013. –Vol. 26(10). – P. 984 – 989.
49. Placental gene expression patterns of epidermal growth factor in intrauterine growth restriction / A. Rab, I. Szentpéteri, L. Kornya [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2013. Vol. 170(1). – P. 96–99.
50. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate // R. Romero, J. Nien, J. Espinoza [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2008. Vol. 21(1). –P. 9–23.
51. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction // C. Demendi, Z. Nagy [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2011. Vol. 39(6). – P. 701–707.
52. Use of placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in pregnancies involving intrauterine fetal growth restriction or preeclampsia to predict

- preinatal outcomes // D.M. Gomez-Roig, E. Mazarico, J. Sabria [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2015. Vol. 80(2). – P. 99–105.
53. Engineer, N. Perinatal variables and neonatal outcomes in severely growth restricted preterm fetuses // N. Engineer, S. Kumar // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2010. Vol. 89 (9). – P. 1174–1181.
54. Developmental genes targeted for epigenetic variation between twin-twin transfusion syndrome children / C.J. Marsit, D.C. Koestler, D. Watson-Smith, C.M. Boney, J.F. Padbury, F. Luks // *Clinical Epigenetics*. – 2013. – Vol. 5 (1). – P. 18.
55. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: changing patterns in umbilical artery Doppler flow and outcomes // M.A. Rustico, D. Consonni, M. Lanna, S. Faiola, V. Schena, B. Scelsa, P. Introvini, A. Righini, C. Parazzini [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2017. Vol. 49(3). – P. 387–393.
56. Application of Umbilical Artery Classification in Complicated Monochorionic Twins // L. Pasquini, S. Conticini, T. Tomaiuolo, G. Sisti, V. Seravalli, C. Dani, M. Di Tommaso // *Twin Research and Human Genetics*. – 2015. Vol. 18(5). – P. 601–605.
57. Костюков, К.В. Оценка перинатальных исходов при дискордантном весе новорожденных из двойни / К.В. Костюков, О.В. Ионов, М.Н. Шакая // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 5. – С. 78–84.
58. Перинатальные исходы монохориальной многоплодной беременности, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом / К.В. Костюков, В.А. Сакало, К.А. Гладкова, М.Н. Шакая, О.В. Ионов, Н.К. Тетруашвили // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 8. – С. 72–80.
59. Fetal venous circulation in monochorionic twin pregnancies with placental insufficiency: prediction of acidemia at birth or intrauterine fetal death / T.B. Liao, R.M. Nomura, A.W. Liao, R.P. Francisco, M. Zugaib // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – Vol. 43(4). – P. 426–431.
60. Doppler abnormalities in monochorionic diamniotic twin pregnancies with discordant growth / L. Zuckerwise, U. Nayeri, S. Abdel-Razeq, J. Copel, M.O. Bahtiyar // *Journal of Perinatology*. – 2015. – 35(6). – P. 387–389.

61. Circulating angiogenic factors in monochorionic twin pregnancies complicated by twin-totwin transfusion syndrome and selective intrauterine growth restriction / Y. Yinon, E. Ben Meir, A. Berezowsky, B. Weisz, E. Schiff, S. Mazaki-Tovi, S. Lipitz // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – Vol. 210(2). –P. 141.e1-7
62. Vascular programming in twins: the effects of chorionicity and fetal therapy for twin-to-twin transfusion syndrome / H.M. Gardiner, A. Barlas, H. Matsui, A. Diemert, M.J.O. Taylor, J. Preece [et al.] // *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. – 2012. – Vol. 3(3). – P. 182–189.
63. Cardiac function in 10 year-old twins following different fetal therapies for twin–twin transfusion syndrome / H.M. Gardiner, H. Matsui, M. Roughton, S.E. Greenwald, A. Diemert, M.J.O. Taylor [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – Vol. 43(6). – P. 652–657.
64. Roberts, D. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction / D. Roberts, M. Post // *Journal of Clinical Pathology*. – 2008. Vol. 61(12). – P. 1254–1260.
65. Neurodevelopmental outcome and risk factors for disability for twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery / P.H. Gray, L. Poulsen, K. Gilshenan [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – Vol. 204(2). – P. 159 e1-6.
66. Long term developmental outcomes of pre-school age children following laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome / J. McIntosh, N. Meriki, A. Joshi // *Early Human Development*. – 2014. – Vol. 90 (12). – P. 837–842 .
67. Single fetal demise in monochorionic pregnancies: incidence and patterns of cerebral injury / J.M. Van Klink, A. Van Steenis, S.J. Steggerda [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 45(3). – P. 294–300.
68. Cardiac pathophysiology in twin-twin transfusion syndrome: new insights into its evolution / C. Wohlmuth, D. Boudreaux, K.J. Jr.Moise [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 51(3). – P. 341–348.
69. Evaluation of the cardiovascular system in twin–twin transfusion syndrome: it’s not about «scores» but about «goals» / J. Rychik, Z. Tian, M. Bebbington, J.

- Moldenhauer, N. Khalek, M. Johnson // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 36 (5). – P. 647–648.
70. Long-term morbidity after fetal endoscopic surgery for severe twin-to-twin transfusion syndrome / B. Kowitt, R. Tucker, D. Watson-Smith, C.S. Muratore, B.M. O'Brien, B.R. Vohr [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery.* – 2012. – Vol. 47(1). – P. 51–56.
71. Шок у новорожденных / Д.С. Крючко., А.Л. Карпова, М.Е. Пруткин, О.В. Ионов, О.И. Сапун, А.В. Мостовой, О.С. Являнская, А.А. Буров, Д.Н. Дегтярев // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2013. – №2. – С. 67–69.
72. Бабушкин, И. А. Синдром фето-фетальной гемотрансфузии / И.А. Бабушкин // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* – 2015. – Т. 2. № 1. – С. 4–12.
73. Urig, M.A. Twin-twin transfusion syndrome / M.A. Urig, W.H. Clewell, J.P. Elliott // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 1990. – Vol. 163. – P. 1522–1526.
74. Некрасова, Е.С. Многоплодная беременность. / Е.С. Некрасова; – Казань: Реальное время, 2009. 127 с; ISBN 978-5-90302-529-9. – Текст: непосредственный.
75. Quintero, R.A. The cocoon sign: a potential sonographic pitfall in the diagnosis of twin-twin transfusion syndrome / R.A. Quintero, R.H. Chmait // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* – 2004. – Vol. 23. – P. 38–41.
76. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome / M.V. Senat, J. Deprest, M. Boulvain, A. Paupe, N. Winer, Y. Ville // *New England Journal of Medicine.* – 2004. – Vol. 351 (2). – P. 136–144.
77. Ville, Y. Twin-to-twin transfusion syndrome: time to forget the Quintero staging system? / Y. Ville // *Ultrasound Obstetrics and Gynecology.* – 2007. – Vol. 30 (7) – P. 924–927.
78. Duncombe, G.J. Perinatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome / G.J. Duncombe, J.E. Dickinson, S.F. Evans // *Obstetrics and Gynecology.* – 2003. – Vol. 101 (6). – P. 1190–1196.
79. Костюков, К.В. Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома, синдрома анемии-полицитемии при монохориальной многоплодной беременности

- / К.В. Костюков, К.А. Гладкова // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 1. – С. 10–15.
80. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome / R.A. Quintero, J.E. Dickinson, W.J. Morales, P.W. Bornick, C. Bermúdez, R. Cincotta [et al.] // *American Journal Obstetrics and Gynecology*. – 2003. – Vol. 188 (5). – P. 1333–1340.
81. Survival and neonatal outcome after fetoscopic guided laser occlusion (FLOC) of twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) in Sweden / C.P. Halvorsen, S. Ek, A. Dellgren [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2012. – Vol. 40 (5). – P. 533–538.
82. Lopriore, E. Neonatal morbidity in twin-twin transfusion syndrome / E. Lopriore, D. Oepkes, F.J. Walther // *Early Human Development*. – 2011. – Vol. 87 (9). – P. 595–599.
83. Neonatal outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser occlusion of vascular anastomoses / E. Lopriore, M. Sueters [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2005. – Vol. 147(5). – P. 597–602.
84. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome / E. Lopriore, H.T. Nagel, F.P. Vandebussche, F.J. Walther // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2003. – Vol. 189 (5). – P. 1314–1319.
85. Twin anemia–polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome / F. Slaghekke, W.J. Kist, D. Oepkes, S.A. Pasman, J.M. Middeldorp, F.J. Klumper [et al.] // *Fetal Diagnosis Therapy*. – 2010. – Vol. 27(4). – P. 181–190.
86. Опыт применения лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме / А.В. Михайлов, А.Н. Романовский, Т.А. Каштанова, А.В. Новикова // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2016. – № 3. – С. 48–49.
87. Некрасова, Е.С. Дифференциальная диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома: методология и разбор клинических случаев / Е.С. Некрасова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – Т. 66. № 1. – С. 72–76.

88. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin / E. Gratacós, L. Lewi, B. Muñoz, R. Acosta-Rojas, E. Hernandez-Andrade, J.M. Martinez [et al.] // *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – Vol. 30(1). – P 28–34.
89. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow / E. Gratacós, E. Carreras, J. Becker, L. Lewi, G. Enríquez, J. Perapoch [et al.] // *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*. – 2004. – Vol. 24 (2). – P. 159–163.
90. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies / N.J. Sebire, R.J. Snijders, K. Hughes, W. Sepulveda, K.H. Nicolaides // *British Journal Obstetrics Gynaecology*. – 1997. – Vol. 104 (10). – P. 1203-1207.
91. Duncombe, G.J. Perinatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome / G.J. Duncombe, J.E. Dickinson, S.F. Evans // *Obstetrics and Gynecology*. – 2003. – Vol. 101. – P. 1190-1196.
92. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth / L. Lewi, L. Gucciardo, A. Huber, J. Jani, T. Van Mieghem, E. Doné [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Vol. 199 (5). – P. 511. e1-7.
93. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Weight discordance and perinatal mortality in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort / F. D’Antonio, A. Khalil, T. Dias, B. Thilaganathan // *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol. 41 (6). – P. 643–648.
94. Perinatal Ireland Research Consortium. Prediction of outcome in twin pregnancy with first and early second trimester ultrasound / C. O’Connor, F.M. McAuliffe, F.M. Breathnach, M. Geary, S. Daly, J.R. Higgins [et al.] // *Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*. –2013. –Vol. 26 (10). – P. 1030-1035.

95. Childhood cardiac outcome after intrauterine laser treatment of twin–twin transfusion syndrome is favourable / C.P. Halvorsen, L.A. Mohlkert, M. Norman, S. E. Sonesson // *Acta Paediatrica*. 2015. – Vol. 104. – P. 252–258.
96. Костюков, К.В. Диагностика синдрома селективной задержки роста плода, синдрома обратной артериальной перфузии при монохориальной многоплодной беременности / К.В. Костюков, К.А. Гладкова // *Акушерство и гинекология*. –2016. – № 2. – С. 14–18.
97. Newman, R.B. Multiple gestations: timing of indicated late preterm and early-term births in uncomplicated dichorionic, monochorionic, and monoamniotic twins / R.B. Newman, E.R. Unal // *Seminars in Perinatology*. –2011. –Vol. 35. – P. 277–285.
98. Outcome reporting across randomized trials and observational studies evaluating treatments for twin-twin transfusion syndrome: systematic review / H. Perry, J.M.N. Duffy, O. Umadia [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 52(5). – P. 577–585.
99. Pasquini, L. High perinatal survival in monoamniotic twins managed by prophylactic sulindac, intensive ultrasound surveillance, and Cesarean delivery at 32 weeks' gestation / L. Pasquini, R.C. Wimalasundera, A. Fichera [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2006. – Vol. 28. – P. 681–687.
100. Cordero, L. Monochorionic monoamniotic twins: neonatal outcome / L. Cordero, A. Franco, S.D. Joy // *Journal of Perinatology*. 2006. –Vol. 26. – P. 170–175.
101. Овсянников, Ф.А. Современные подходы к лечению фето-фетального трансфузионного синдрома / Ф.А. Овсянников, А.Н. Романовский // *Трансляционная медицина*. –2017. – № 4. – С. 36–40.
102. Improved recipient survival with maternal nifedipine in twin–twin transfusion syndrome complicated by TTTS cardiomyopathy undergoing selective fetoscopic laser photocoagulation / T.M. Crombleholme, F.Y. Lim, M. Habli, W. Polzin, R. Jaekle, E. Michelfelder [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2010. – Vol. 203(4). –P. 397.e1–9.
103. The effect of fetoscopic laser therapy on fetal cardiac size in twin-twin transfusion syndrome / M. Sueters, J.M. Middeldorp, F.P. Vandenbussche, K.A. Teunissen, E.

Lopriore, H.H. Kanhai, D. Oepkes // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. –2008. – Vol. 31(2). – P. 158–163.

104. Intertwin cardiac status at 10-year follow-up after intrauterine laser coagulation therapy of severe twin–twin transfusion syndrome: comparison of donor, recipient and normal values / U. Herberg, J. Bolay, P. Graeve, K. Hecher, P. Bartmann, J. Breuer // *Archives of disease childhood. Fetal and Neonatal edition*. – 2014. – Vol. 99(5). –P. 380–385.

105. Assessment of fetal cardiac function before and after therapy for twin-to-twin transfusion syndrome / T. Van Mieghem, P. Klaritsch, E. Done, L. Gucciardo, P. Lewi, J. Verhaeghe, J. Deprest // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2009. – Vol. 200(4). – P. 400.e1–7.

106. Twin-to-twin transfusion syndrome: perinatal outcome and recipient heart disease according to treatment strategy / C. Barrea, C. Debauche, O. Williams, S. Jasienski, P. Steenhaut, T. Sluysmans [et al.] // *Journal of Paediatrics and Child Health*. – 2013. –Vol. 49 (1). – P.28–34.

107. Опыт применения лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме / А.В. Михайлов, А.Н. Романовский, Т.А. Каптанова, А.В. Новикова, А.В. Шлыкова, С.А. Потанин, А.А. Кузнецов // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. – 2016. – № 3 (55). – С. 47–50

108. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome / M.V. Senat, J. Deprest, M. Boulvain, A. Paupe, N. Winer, Y. Ville // *The New England Journal of Medicine*. – 2004; – Vol. 351 (2). – P. 136–144.

109. Синдром фето-фетальной трансфузии. Анализ исходов после проведения фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов / Я. Ю. Поспелова, Н. В. Косовцова, М. В. Павличенко, Т. В. Маркова, Е. С. Куклин // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2019. – Т.19 №4. – С. 22–28.

110. Outcomes of fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome between 26 and 27 weeks of gestation in Japan / Takano Mayumi, Nakata Masahiko, Ishii Keisuke, Wada Seiji, Sumie Masahiro, Yamamoto Ryo, Ozawa Katsusuke, Sakuma

Junya, Nagasaki Sumito, Sago Haruhiko // *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. – 2021. – Vol. 47(11).

111. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? / J.M. Middeldorp, E. Lopriore, M. Sueters, F.J. Klumper, H.H. Kanhai, F.P. Vandenbussche [et al.] // *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – Vol. 114. – P. 694–698.

112. Cardiac function in 10-year-old twins following different fetal therapies for twin-twin transfusion syndrome / H.M. Gardiner, H. Matsui, M. Roughton, S.E. Greenwald, A. Diemert, M.J.O. Taylor // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecol.* –2014. – Vol. 43. – P. 652–657.

113. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome: is there still room for improvement? / M.S. Spruijt, E. Lopriore, R. Tan [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8(8). – P. 1226.

114. Neonatal cerebral lesions predict 2-year neurodevelopmental impairment in children treated with laser surgery for twin-twin transfusion syndrome / R.H. Chmait, A.H. Chon, S.M. Schrager [et al.] // *Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*. –2019. – Vol. 32(1). – P. 80–84.

115. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? / J.M. Middeldorp, E. Lopriore, M. Sueters [et al.] // *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – Vol. 114(6). – P. 694–698.

116. Fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome before 17 and after 26 weeks' gestation / D. Baud, R. Windrim, J. Keunen [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – 208(3). – P. 197.e1-7.

117. Van den Boom, J. Twin-twin transfusion syndrome, coarctation of the aorta and hypoplastic aortic arch: a case series report / J. Van den Boom, M. Battin, T. Hornung // *Journal of Paediatrics and Child Health*. – 2010. – Vol. 46(3). – P. 76–79.

118. Risk factors for neurodevelopment impairment in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery / E. Lopriore, E. Ortibus, R. Acosta-Rojas [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2009. – Vol. 113(2 Pt 1). – P. 361–366.

119. Long-term neurodevelopmental outcome in survivors of twin-to-twin transfusion syndrome / J.M. Van Klink, H.M. Koopman, M. Rijken [et al.] // *Twin Research and Human Genetics*. – 2016. – Vol. 19 (3). – P. 255–261.
120. Evaluation of long-term neurodevelopment in twin-twin transfusion syndrome after laser therapy / N. Sananes, V. Gabriele, A.S. Weingertner [et al.] // *Prenatal Diagnosis*. – 2016. – Vol. 36 (12). – P. 1139–1145.
121. Fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation / D. V Valsky, E. Eixarch, J. M. Martinez-Crespo, E.R. Acosta, L. Lewi, J. Deprest, E. Gratacós // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2012. – Vol. 31(1). – P. 30–34.
122. Перинатальные факторы риска, влияющие на результаты выхаживания недоношенных детей от многоплодной монохориальной беременности / М.Н. Шакая, О.В. Ионов, Д.Н. Дегтярев, К.В. Костюков, К.А. Гладкова, А.Р. Киртбая, Е.Н. Балашова, Ю.М. Голубцова, А.Ю. Рындин, В.В. Зубков // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2019. – Том 7. № 2 (24). – С. 24-32.
123. Short and medium-term outcomes of live-born twins after fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome / B. Tosello, J. Blanc, J.B. Haumonte [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2014. – Vol. 42(1). – P. 99–105.
124. Twin-twin transfusion syndrome: neurodevelopment of infants treated with laser surgery / D. Campos, A.V. Arias, T.M. Campos-Zanelli [et al.] // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2016. – Vol. 74(4). – P. 307–313.
125. Childhood cardiac function after twin-to-twin transfusion syndrome – a 10-year follow up / C.P. Halvorsen, S.L. Bilock, C. Pilo, S.E. Sonesson, M. Norman // *Acta Paediatrica*. – 2009. – Vol. 98. – P. 1468–1474.
126. Mortality, morbidity and 2-years neurodevelopmental prognosis of twin to twin transfusion syndrome after fetoscopic laser therapy: a prospective, 58 patients cohort study / M. Korsakissok, M. Groussolles, O. Dicky [et al.] // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. – 2018. – Vol. 47(10). – P. 555–560.
127. Михайлов, А.В. Специфические осложнения монохориального многоплодия – фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром анемии-полицитемии /

А.В. Михайлов, А.Н. Романовский, Т.А. Каштанова // *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* – 2017. – №2. – С. 18–20.

128. Twin-to-twin transfusion syndrome: from placental anastomoses to long-term neurodevelopmental outcome / E. Lopriore, J.M. Middeldorp, M. Sueters, F.P..Vandenbussche, F.J. Walther // *Current Pediatric Reviews.* – 2005. –Vol. 1. – P. 191–203.

129. Prenatal cardiovascular manifestations in the twin-to-twin transfusion syndrome recipients and the impact of therapeutic amniore-duction / C. Barrea, F. Alkazaleh and G. Ryan [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2005. – Vol. 192. – P. 892-902.

130. Prevalence, spectrum, and out-come of right ventricular outflow tract abnormalities in twin- twin transfusion syndrome: a large single-center experience. / E. Michelfelder, X. Tan, J. Cnota, A. Divanovic, C. Statile, F.Y. Lim, T. Crombleholme // *Congenital Heart Diseases.* –2015. – No 10. –P. 209–218.

131. Intertwin discordance in umbilical venous volume flow: A reflection of blood volume imbalance in twin-to-twin transfusion syndrome / M. Yamamoto, B. Nasr, L. Ortqvist [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* – 2007. –Vol 29 (3). – P. 317–320.

132. Вазопрессорные и положительные инотропные средства при острой сердечной недостаточности / Д.М. Сабиров, А.К. Койиров, Х.И. Саттаров, М.Б. Красненкова, С.Р. Кенжаев, У.Ш. Ганиев, С.Ш. Хайтов // *Вестник экстренной медицины.* – 2019. – Том 12. №2. – С. 74-81.

133. Treatment of acute heart failure in an infant after cardiac surgery using levosimendan / J.P. Braun, M. Schneider, M. Kastrup [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* –2004. – Vol. 26. – P. 228-230.

134. Levosimendan – long-term inodilation in an infant with myocardial infarction / Luther YC, Schulze-Neick I, Stiller B [et al.] // *Clinical Research in Cardiology.* – 2004. – Vol. 93. – P. 234-239.

135. Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery / M. Turanlahti, T. Boldt, T. Palkama [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine*. –2004. –Vol. 5. – P. 457-462.
136. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease / T.M. Hoffman, G. Wernovsky, A.M. Atz [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol.107. – P. 996-1002.
137. Lehmann, A. The role of Ca⁺⁺-sensitizers for the treatment of heart failure / A. Lehmann, J. Boldt, J. Kirchner // *Current Opinion in Critical Care*. –2003. – Vol. 9. – P. 337-344.