

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

Автореферат

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ионов Олег Вадимович

Официальные оппоненты:

Харламова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры; отдел неонатологии, заведующая отделом

Дегтярева Марина Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра неонатологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» октября 2023 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Лебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. (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). 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). 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).

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*).

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. 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*).

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 со стороны отечественных и зарубежных исследователей, особенности течения раннего неонатального периода детей, рождённых в результате многоплодных монохориальных беременностей недостаточно изучены. Это приводит к отсутствию алгоритмов выхаживания этих пациентов, которые зачастую требуют терапии в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии.

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, описаны особенности анатомии и физиологии плода. В наибольшей части эти исследования охватывают только лишь период беременности,

не рассматривая период новорожденности, нет данных по дальнейшей тактике ведения детей, рожденных в результате осложненных многоплодных 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 посвященных 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., Рындиной 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. Благодаря изложенным фундаментальным основам в сочетании с проведенным нами исследованием стало возможным индивидуализировать подход и изложить новые схемы терапии детей, рожденных в результате многоплодных монохориальных беременностей, персонифицировать 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.
- 6) 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 работ 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 клиничко-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 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (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 персонифицированный 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.

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

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.

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.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы 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 клинико-диагностической лаборатории (заведующая - Иванец Т.Ю.).

Клинико-anamnestический метод

Клинико-anamnestический метод включал в себя изучение анамнеза материи 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 клинико-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.

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 прокальцитонин 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.

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.

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.

3. Рентгенографию органов грудной клетки выполняли в 1-е сутки жизни, далее при сохранении дыхательных нарушений в плановом порядке соответственно клиническим протоколам ОРИТН.

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).

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

Результаты и их обсуждение

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. Достоверных различий в возрасте матерей не отмечалось. В группе 3 достоверно выше была частота беременностей, наступивших с применением ВРТ. В группе 1 с ФФТС достоверно чаще проводилась амниоредукция, как метод внутриутробного лечения. Так же именно в 1 группе достоверно чаще отмечалась внутриутробная гибель одного из плодов.

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.

В исследование было включено 167 новорожденных, наблюдавшихся в отделении реанимации в период с 2016 по 2019 годы. Все дети были рождены в результате монохориальных 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=66), 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 неосложненной данными синдромами (n=32).

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 отличалась от детей, рожденных в результате неосложненной монохориальной беременности.

При анализе оценки по шкале Апгар на 1 минуте выявлены различия: у детей с ФФТС оценка по апгар на 1 минуте жизни была ниже.

Во всех группах в подавляющем большинстве антропометрические данные соответствовали гестационному возрасту.

Был проведен анализ исходов у новорожденных с ФФТС в зависимости от наличия и отсутствия внутриутробно проведенной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты (Таблица 1).

Таблица 1 – Анализ неблагоприятный исходов у детей с ФФТС

Показатели	Категории	Лазерокоагуляция		p
		Не проводилась лазерокоагуляция	Лазерокоагуляция проводилась	
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)	

При отсутствии внутриутробно проведенной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты частота ВЖК 2-3 степени выше ($p = 0,016$) (Таблица 1).

Шансы развития ВЖК 2-3 степени в группе у детей с проведенной внутриутробно лазерокоагуляции были ниже в 9,964 раза, по сравнению с группой, где не проводилась лазерокоагуляции, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,100; 95% ДИ: 0,012 – 0,843).

Сроки, на которых при беременности, осложненной ФФТС проводилась лазерокоагуляция, варьировали от 18 до 26 недель. С высокой долей вероятности срок, на котором проводится фетоскопия может влиять на исходы в неонатальном периоде.

Зависимости развития внутрижелудочковых кровоизлияний 2-3 степени и летального исхода от срока проведения внутриутробной селективной лазерокоагуляции анастомозов не удалось выявить ($p = 0,484$, $p = 0,727$ соответственно). Однако отмечена корреляция развития ПВЛ и инвалидизирующих поражений ЦНС, в зависимости от срока проведения лазерокоагуляции ($p = 0,006$, $p = 0,040$ соответственно)

При оценке зависимости вероятности выявления перивентрикулярной лейкомаляции от срока проведения внутриутробной селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 1).

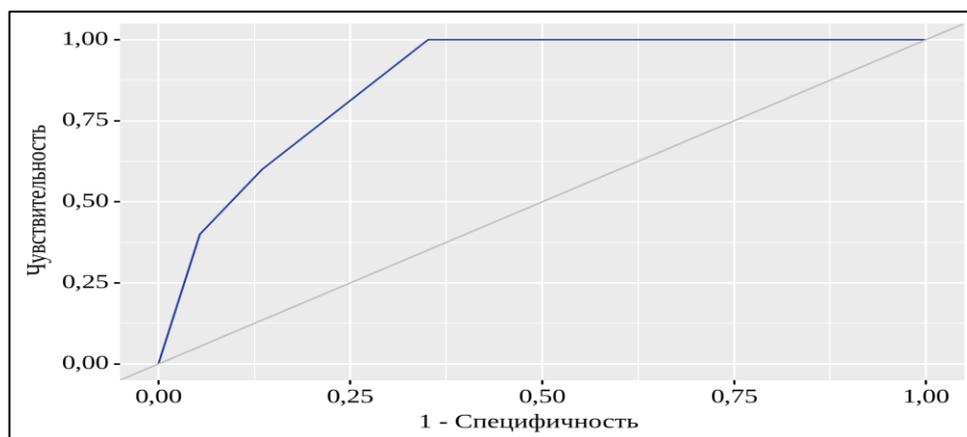


Рисунок 1 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности перивентрикулярной лейкомаляции от срока проведения внутриутробной селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов

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

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 (Рисунок 2).

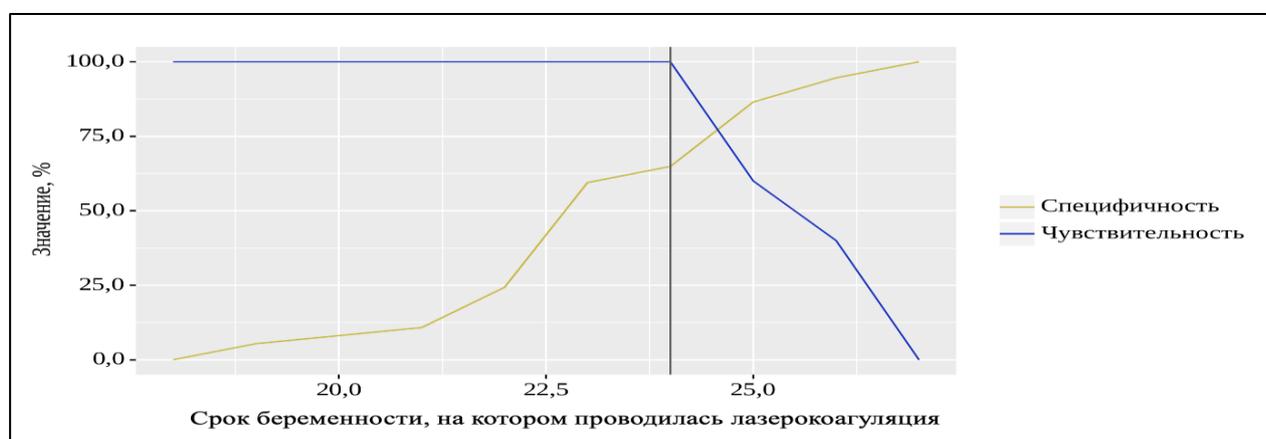


Рисунок 2 – Анализ чувствительности и специфичности перивентрикулярной лейкомаляции в зависимости от срока проведения внутриутробной селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов

Проведен анализ зависимости развития тяжелых инвалидизирующих осложнений, в зависимости от времени перевода на ИВЛ.

Таблица 2 – Анализ БЛД тяжелой степени в зависимости от времени перевода на ИВЛ

Показатель	БЛД тяжелой степени		p
	Нет БЛД тяжелой степени N = 160	БЛД тяжелой степени N = 7	
Перевод на ИВЛ в первые 24ч, абс. (%)	23 (85,19)	4 (14,81)	0,014
Перевод на ИВЛ в 24 48ч, абс. (%)	3 (100)	–	1
Перевод на ИВЛ в 48 72ч, абс. (%)	1 (100)	–	1
Перевод на ИВЛ после 72ч, абс. (%)	7 (87,5)	1 (12,5)	0,295

В соответствии с представленной таблицей у детей с ранним переводом на ИВЛ (в первые 24 часа жизни) частота БЛД достоверно выше чем при переводе на ИВЛ после первых суток ($p = 0,014$). Шансы развития БЛД тяжелой степени в группе пациентов, переведенных на ИВЛ в первые 24 ч были выше в 7,94 раза, по сравнению с группой переведенных ИВЛ позднее, а шансы развития ВЖК 2-3 степени при переводе позднее 72 ч.ж. были выше в 17,26 раза.

В связи с выраженными нарушениями центральной гемодинамики 65 детей (38,9%) потребовали применения кардиотонической и вазопрессорной терапии с первых часов жизни: 28 детям с ФФТС, 27 детям с ССЗРП и 10 детям рожденным в результате неосложнённой монохориальной беременности.

Таблица 3 – Кардиотоническая и вазопрессорная терапия в первые 168 часов жизни в исследуемых группах

	Группа 1 (ФФТС) N=69	Группа 2 (ССЗРП) N=66	Группа 3 (МХ беременност и без ФФТС и ССЗРП) 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

Продолжение таблицы 3

Кардиотоническая и вазопрессорная терапия	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

Как видно из данных, представленных в таблице 3, 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 достоверно чаще отмечалась у детей с ФФТС ($p=0,043$)

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

Таблица 4 – Анализ частоты развития гипертрофии миокарда в исследуемых группах

Показатель	Категории	Все двойни			p
		Группа 1 N = 69	Группа 2 N = 66	Группа 3 N = 32	
Гипертрофия миокарда	Нет гипертрофии, абс. (%)	55 (79,7)	60 (90,9)	32 (100,0)	0,009 P_{1-2} 0,055 P_{1-3} 0,003 P_{2-3} 0,086
	Есть гипертрофия, абс. (%)	14 (20,3)	6 (9,1)	0 (0,0)	

Если сравнивать всех детей с ССЗРП и ФФТС с остальными детьми, задействованными в исследовании, то у детей с ФФТС гипертрофия была диагностирована достоверно чаще ($p=0,005$).

Шансы развития гипертрофии в группе детей с ФФТС были выше в 3,903 раза, по сравнению с детьми без ФФТС, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,417–10,749).

Наше исследование показало, что гипертрофия миокарда зачастую выявляется у детей с ФФТС, однако в группе детей с ССЗРП патология выявлялась также достаточно часто. Для выявления причин развития гипертрофии миокарда нами был

проведен многофакторный анализ и с целью создания алгоритма прогнозирования вероятности развития данной патологии. Проведен компьютерный анализ методом CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) «Древо решений» представленный на рисунке 3.

Как видно из рисунка 3 у детей, родившихся в результате монохориальной беременности, как осложненной так и неосложненной, ведущей причиной приводящей к гипертрофии миокарда является применение добутамина как препарат выбора при проводимой кардиотонической терапии. При сочетании таких факторов как применение добутамина в первую неделю жизни и срок гестации более 34,3 недель риск развития гипертрофии возрастает.

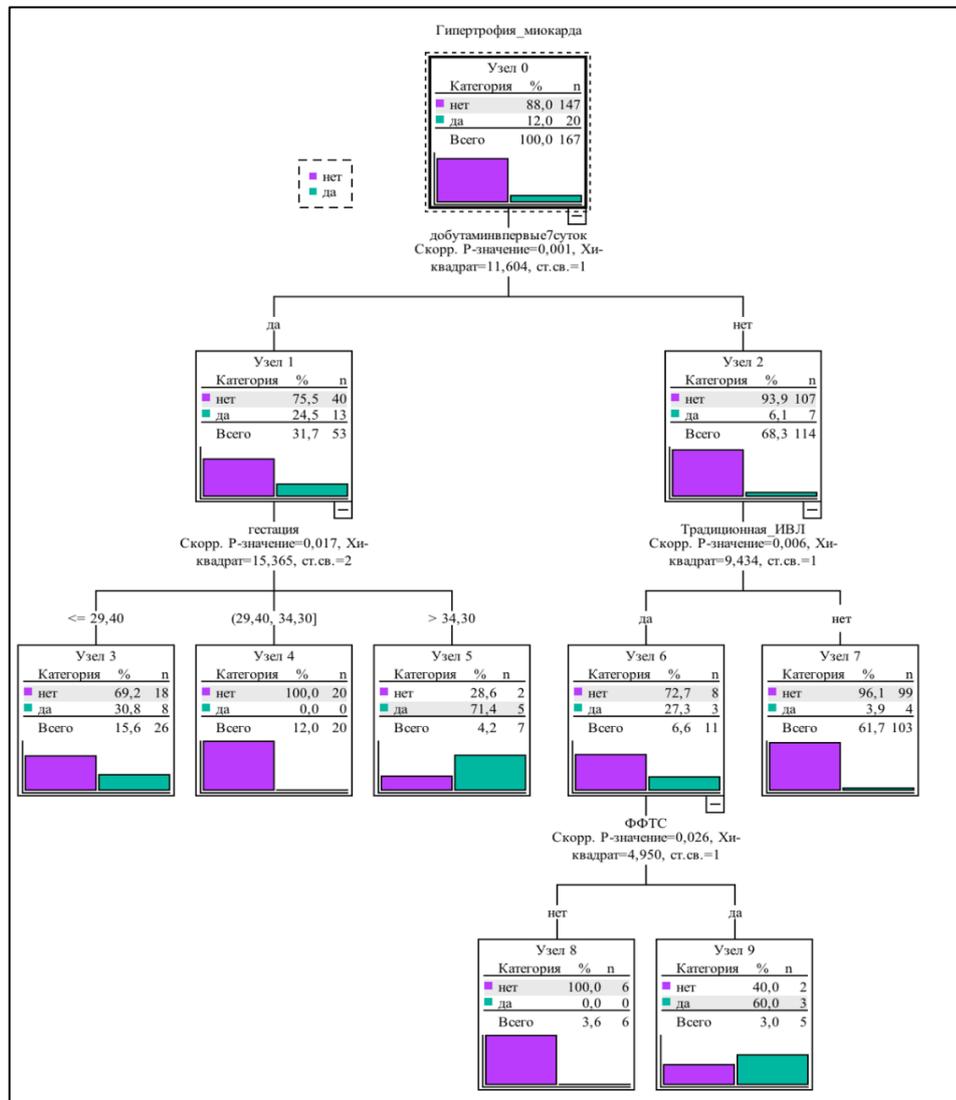


Рисунок 3 – «Древо решений» детей с гипертрофией миокарда

В 2019 году был завершен набор пациентов в исследуемые группы. На основании полученных в данных был сформулирован скорректированный алгоритм ведения пациентов, рожденных в результате монохориальных многоплодных беременностей. Для оценки эффективности применяемых обновленных алгоритмов лечения был проведен дополнительный анализ: сравнительный анализ среди детей, включенных в наше исследование с детьми, рожденными от многоплодных монохориальных беременностей в период с 2019 по 2020 гг. в терапии которых были изменены подходы.

Достоверно ниже была частота неблагоприятного исхода у детей выхоженных по измененному алгоритму ($p < 0,001$) (Таблица 5).

Шансы благоприятного исхода в группе Группы 2 были выше в 3,695 раза, по сравнению с группой Группы 1, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,709–7,988).

Таблица 5 – Сравнительный анализ исхода среди групп детей рожденных в период с 2016 по 2019 годы и после 2019 года

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

Проводился анализ среди детей с ФФТС и ССЗРП рожденных до 2019 года сопоставлялись с детьми с ФФТС и ССЗРП получавшим по измененному алгоритму для оценки эффективности предложенных мер (Рисунок 4 и 5).

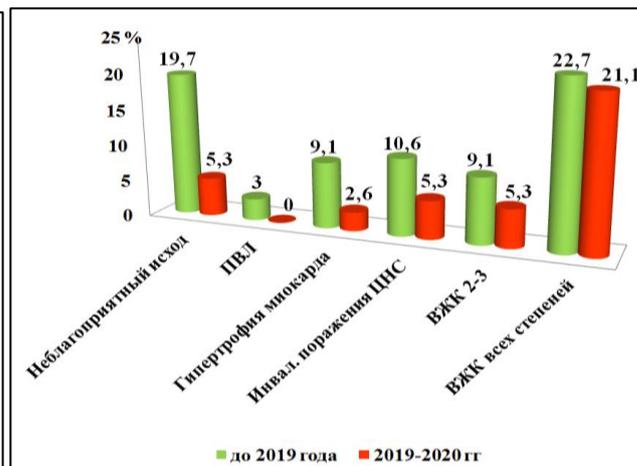
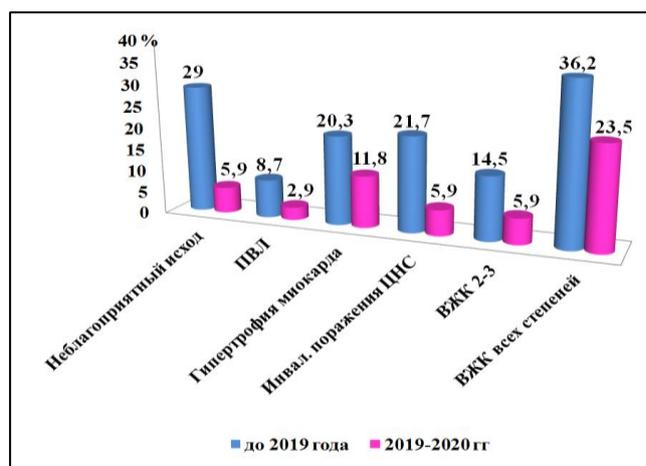


Рисунок 4 – Динамика частоты неблагоприятных исходов среди детей с ФФТС в исследуемых группах

Рисунок 5 – Динамика частоты неблагоприятных исходов среди детей с ССЗРП в исследуемых группах

Среди детей с ССЗРП и ФФТС при выхаживании по новому алгоритму также отмечается значимое снижение частоты неблагоприятного исхода ($p=0,048$ и $0,007$ соответственно). Разницы по развитию гипертрофии миокарда, ПВЛ и ВЖК различных степеней и инвалидизирующих поражений ЦНС не отмечалось, однако отчетливо отмечается снижение частоты в динамике (Рисунок 4 и 5).

Был проведен анализ койко-дня в ОРИТН, среди детей наблюдавшихся в отделении до 2019 года и в 2019-2020 гг. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группу составляли дети наблюдавшиеся в ОРИТН в период с 2016 по 2019 год, 2 группа дети рожденные в результате монохориальной беременности и получавшие лечение в ОРИТН в период с 2019 по 2020 год (Таблица 7).

Таблица 6 – 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	

Таблица 7 – 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	

В соответствии с представленными таблицами (таблица 6 и 7) у детей получавших лечение с 2019 года по обновленному алгоритму длительность пребывания в ОРИТН и ОПН снизилась, различия были статистически значимыми ($p = 0,004$ и $0,015$ соответственно).

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Шакая М.Н.**, Крог-Йенсен О.А., Ионов О.В. Особенности течения неонатального периода у новорожденных от многоплодных беременностей, осложненных синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2018. – Т. 6. – №4. – С. 58-62
2. **Шакая М.Н.**, Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Костюков К.В., Гладкова К.А., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Голубцова Ю.М., Рындин А.Ю., Зубков В.В. Перинатальные факторы риска, влияющие на результаты выхаживания недоношенных детей от многоплодной монохориальной беременности // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2019. Т. 7. – №2. – С. 24-32
3. Костюков К.В., **Шакая М.Н.**, Ионов О.В. Оценка перинатальных исходов при дискордантном весе новорожденных из двойни // **Акушерство и гинекология.** – 2020. – № 5. – С. 78-84. [**Scopus**]
4. Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А., **Шакая М.Н.**, Ионов О.В., Тетрашвили Н.К. Перинатальные исходы монохориальной многоплодной беременности осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом // **Акушерство и гинекология.** – 2020. – №9. – С. 81-87. [**Scopus**]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

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

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

ЦНС – центральная нервная система

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭТТ – эндотрахеальная трубка

Эхо-КГ - эхокардиография

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