

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Поспелова Яна Юрьевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ЛАЗЕРНОЙ  
КОАГУЛЯЦИИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПРИ СИНДРОМЕ  
ФЕТО-ФЕТАЛЬНОЙ ТРАНСФУЗИИ У МОНОХОРИАЛЬНЫХ  
ДИАМНИОТИЧЕСКИХ ДВОЕН**

3.1.4. - Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**Косовцова Наталья Владимировна**  
доктор медицинских наук

Екатеринбург –2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| <b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....   | 5  |
| <b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ФЕТОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ КООГУЛЯЦИИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИУРИИ-ОЛИГУРИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> ..... | 14 |
| 1.1. Синдром фето-фетальной трансфузии.....   | 15 |
| 1.2. Предикторы, влияющие на выживаемость плодов при коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии.....  | 25 |
| 1.3. Влияние микробиоценоза влагалища на исход беременности.....  | 31 |
| 1.4. Влияние местного иммунитета влагалища на исход беременности.....   | 33 |
| 1.5. Иммуногистохимические маркеры воспаления в ткани плаценты.....   | 38 |
| <b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....   | 45 |
| 2.1 Дизайн исследования.....  | 45 |
| 2.2. Клиническая характеристика исследуемых групп.....  | 49 |
| 2.3. Методы исследования.....   | 51 |
| 2.3.1. Методы диагностики генитальных инфекций.....   | 52 |
| 2.3.2. Иммунологические методы исследования.....  | 52 |
| 2.3.3. Методы ультразвуковой диагностики.....   | 53 |
| 2.3.4. Техника фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.....  | 55 |
| 2.3.5. Макроскопическое и микроскопическое исследование последа.....  | 60 |
| 2.3.6. Иммуногистохимические методы исследования.....   | 61 |
| 2.3.7. Методы статистической обработки данных.....  | 62 |
| <b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....   | 64 |

|   |    |
|---|----|
| 3.1. Сравнительная характеристика показателей ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса у беременных основной группы и группы сравнения.....   | 64 |
| 3.2. Особенности ангиоархитектоники плацент у монохориальных диамниотических двоен основной группы и группы сравнения.....  | 66 |
| 3.3. Особенности микробиоты и местного иммунитета влагалища у монохориальных диамниотических двоен основной группы и группы сравнения.....  | 69 |
| 3.4. Клинические особенности пациенток основной группы при благоприятном и неблагоприятном исходе лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.....   | 73 |
| 3.5. Сравнительная характеристика показателей ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса у беременных основной группы при благоприятном и неблагоприятном исходе лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.....  | 76 |
| 3.6. Особенности ангиоархитектоники плацент у пациенток с благоприятным и неблагоприятным исходом лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.....   | 79 |
| 3.7. Особенности микробиоты влагалища у пациенток с благоприятным и неблагоприятным исходом лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.....   | 83 |
| 3.8. Клинические особенности пациенток основной группы при преждевременном разрыве плодных оболочек и без преждевременного разрыва плодных оболочек .....   | 85 |
| 3.9. Сравнительная характеристика показателей ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса у беременных основной группы с преждевременным разрывом плодных оболочек и без преждевременного разрыва плодных оболочек после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов..... | 88 |
| 3.10. Особенности ангиоархитектоники плацент пациенток в подгруппе с преждевременным разрывом плодных оболочек и без преждевременного разрыва   |    |

|   |            |
|---|------------|
| плодных оболочек после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов .....   | 91         |
| 3.11. Особенности микробиоты и местного иммунитета влагалища пациенток в подгруппе с преждевременным разрывом плодных оболочек и без преждевременного разрыва плодных оболочек после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов ..... | 94         |
| 3.12. Гистологические особенности последов пациенток основной группы и группы сравнения.....  | 97         |
| <b>ГЛАВА 4. ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ АНАСТОМОЗОВ.....</b>   | <b>100</b> |
| <b>ГЛАВА 5. СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ СИНДРОМА ФЕТО-ФЕТАЛЬНОЙ ТРАНСФУЗИИ У МОНОХОРИАЛЬНЫХ ДИАМНИОТИЧЕСКИХ ДВОЕН.....</b>  | <b>109</b> |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>  | <b>113</b> |
| <b>ВЫВОДЫ.....</b>  | <b>122</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>   | <b>123</b> |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>   | <b>126</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>   | <b>127</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ А.....</b>  | <b>143</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....</b>  | <b>144</b> |

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Монохориальное многоплодие представляет собой одну из самых неоднозначных клинических ситуаций в перинатологии. Во всем мире акушерами-гинекологами отмечается неуклонный рост числа многоплодных беременностей [42]. Частота многоплодных беременностей в естественном цикле составляет от 11 до 14 на 1000 родов. Применение вспомогательных репродуктивных технологий привело к увеличению количества многоплодных беременностей более чем в 20 раз, по сравнению с многоплодием, возникшем в естественном цикле. За последние 10 лет количество родов двойней выросло на 27%, тройней - на 38% [17].

Течение и исход многоплодной беременности были и остаются в целом менее благоприятными, чем одноплодной. Одним из грозных осложнений монохориальной беременности является фето-фетальный трансфузионный синдром (СФФТ). Частота встречаемости СФФТ среди монохориального многоплодия составляет от 10% до 15% [34,79,109].

Единственно доказанной причиной развития СФФТ является наличие сосудистых анастомозов, приводящих к патологическому шунтированию крови от одного плода к другому. В результате несбалансированного поступления крови по сосудистым сетям один плод становится - донором, у него наблюдается анемия, задержка развития, маловодие. А второй плод - реципиентом, с характерным для СФФТ признаками: эритремии, кардиомегалии, неиммунной водянки и многоводием.

В настоящее время ультразвуковая диагностика остается основным методом для постановки диагноза СФФТ при монохориальном многоплодии. Состояние плодов на момент постановки диагноза оценивается в соответствии с классификацией по Quintero R.A.[103].

Основные методы лечения СФФТ при монохориальной беременности включают серийные амниоредукции, фетоскопическую лазерную коагуляцию

плацентарных анастомозов (ЛКПА), селективную редукцию одного плода из двойни. При отсутствии коррекции данного состояния наблюдаются высокая перинатальная заболеваемость и смертность с частотой от 80,0% до 90,0%, а инвалидизация может достигать от 4,0% до 31,0% [39,61,108].

Фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов (ЛКПА) зарекомендовала себя как основной метод коррекции СФФТ, влияющий на основное звено патогенеза развития синдрома трансфузии, позволяющая снизить перинатальные потери и увеличить срок родоразрешения до сроков оптимальных для жизнеспособности плодов. Впервые методика фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов была предложена J. De Lia и соавт. в 1990 г. как метод превращения монохориальной плаценты в дихориальную путем тотальной коагуляции сосудов на поверхности плаценты, пересекающих межамниотическую мембрану. В последующем Quintero R.A. предложил более совершенную методику - селективную лазерную коагуляцию, при которой коагулируются лишь те сосуды, которые являются ветвями анастомозов систем циркуляции обоих плодов. Подобная методика селективной лазерной коагуляции анастомозов позволила уменьшить число выключенных из фетоплацентарной циркуляции котиледонов, что обеспечило увеличение показателей выживаемости плодов до 62—77%. В настоящее время стали применяться модифицированные методики – направленная селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов и методика Соломона [107].

В литературе описываются данные ультразвуковых исследований и особенностей фетоскопий, влияющие на выживаемость плодов после ЛКПА [107].

При неблагоприятном исходе фетоскопической коррекции СФФТ определялись: большой процент диссоциации по массе плодов, отсутствие кровотока в артериях пуповины и антеградный кровоток в венозном протоке плода-донора, оболочечное и краевое прикрепление пуповины плода-донора, наличие кардиомегалии и трикуспидальной регургитации у плода-реципиента, более высокая стадия синдрома трансфузии с соответствующими ультразвуковыми проявлениями, расположение плаценты по передней стенке, а так же влияние

срока беременности на момент постановки диагноза. Каждый из вышеперечисленных признаков оценивается не как изолированная единица, влияющая на выживаемость плодов после ЛКПА, а рассматривается в совокупности с другими признаками с учетом состояния здоровья матери [107].

Частота преждевременных родов варьирует от 6% до 12%. В 20% преждевременные роды наступают в сроке беременности до 32 недель и в 50% являются причиной перинатальной заболеваемости и смертности [11].

Методы коррекции СФФТ непосредственно связаны с его тяжестью и сроком беременности на момент выявления. Основной задачей лечебных вмешательств является достижение плодами порога выживаемости в состоянии, когда неонатальная терапия позволяет ожидать последующее благоприятное развитие новорожденных. Актуальным становится вопрос о выявлении предикторов неблагоприятного исхода оперативного лечения.

## **Цель исследования**

Оптимизация тактики ведения пациенток с синдромом фето-фетальной трансфузии при монохориальной диамниотической двойне на основе прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов после селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов

## **Задачи исследования**

1. Определить диагностическую значимость клинических и ультразвуковых маркеров при благоприятном и неблагоприятном исходе лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.

2. Проанализировать ангиоархитектонику плаценты при синдроме фето – фетальной трансфузии, определить ее особенности при благоприятном и неблагоприятном исходе после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.

3. Выявить взаимосвязь микробиологических, иммуногистохимических и иммунологических особенностей с исходами после оперативного лечения синдрома фето-фетальной трансфузии.

4. Оценить перинатальные исходы у пациенток после проведения лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.

5. Разработать способ прогнозирования неблагоприятного исхода лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у монохориальных диамниотических двоен после применения фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов и алгоритм ведения пациенток с синдромом фето-фетальной трансфузии.

## **Методология и методы исследования**

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специальных методов и основах доказательной медицины. Для решения



поставленных задач проведено сплошное проспективное, когортное, сравнительное исследование с участием 90 беременных с монохориальными диамниотическими двойнями начиная с 16 недель, из которых беременность осложнилась синдромом фето-фетальной трансфузии у 60 человек (основная группа) и 30 условно здоровых женщин с нормальным течением беременности с монохориальной диамниотической двойней (группа сравнения); их новорожденные и последы. Основная группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от исхода лазерной коагуляции плацентарных анастомозов с целью коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии: подгруппа 1 – благоприятный исход (n=50), подгруппа 2 – неблагоприятный исход (n=10). Подгруппа 1 подразделена на подгруппы: с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) (n=21) и без ПРПО (n=39).

В работе были использованы клинико-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическими исследованиями.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Автором, под руководством д.м.н. Косовцовой Н.В, определены цель, задачи исследования, разработана методология и дизайн научного исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Автором лично проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, выполнен план обследования, оптимизация алгоритма ведения пациентов по результатам исследования, формирование базы данных пациентов, сбор анамнеза, клиническое обследование пациентов, обработка материала и статистический анализ, сформулированы выводы и практические рекомендации, проведено написание текста диссертации.

Обоснованность выводов и достоверность диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом выборок клинических исследований, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины.

Материалы диссертационной работы доложены на V научно-практической конференции с международным участием «Малышевские чтения: новые технологии в современной перинатальной медицине» (Екатеринбург, 2019); IV Конгрессе акушеров – гинекологов УФО с международным участием «Инновации в перинатальной и репродуктивной медицине. Дитя и Мама 2019» (Екатеринбург, 2019); VI научно-практической конференции акушеров – гинекологов УФО «Малышевские чтения: демографические вызовы современности в условиях пандемии COVID 19» (Екатеринбург, 2019); VII Конгрессе акушер-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов УФО «Женское здоровье: от рождения до менопаузы» (Екатеринбург, 2020); VII научно-практической конференции акушеров-гинекологов УФО «Малышевские чтения. Охрана материнства и младенчества в реалиях XXI века» (Екатеринбург, 2021); XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2021); VIII Конгрессе акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, реаниматологов-анестезиологов УФО в дистанционном режиме «Современные перинатальные и репродуктивные технологии в охране здоровья семьи» (Екатеринбург, 2021); Всероссийской конференции акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов «145 лет лидерства в перинатальной медицине» (Екатеринбург, 2022).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Отягощенный хроническими воспалительными заболеваниями урогенитального тракта и дыхательной системы соматический анамнез, хирургические вмешательства на органах малого таза в анамнезе регистрируются чаще при преждевременном разрыве плодных оболочек после проведения лазерной

коагуляции плацентарных анастомозов. Нарушение кровообращения у плодов с формированием кардиомегалии и трикуспидальной регургитации способствует неблагоприятному исходу после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.

2. Благоприятному исходу лазерной коагуляции плацентарных анастомозов способствует наличие крупных артерио-венозных плацентарных анастомозов в совокупности с «центрально-центральным» и «центрально-краевым» вариантами прикрепления пуповин.

3. Дисбиоз влагалища, представленный снижением количества лактобактерий, повышением уровня интерферона альфа и снижением интерферона гамма, определяет высокий уровень экспрессии макрофагов CD163 и CD68 в плаценте и плодных оболочках и является предиктором преждевременного излития околоплодных вод после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.

4. Перинатальные исходы в группе после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов характеризуются большим количеством тяжелых поражений центральной нервной системы новорожденных.

5. Способ раннего прогнозирования исходов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов после коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии у монохориальных диамниотических двоен позволяет с чувствительностью 98,7% и специфичностью 98,9% выделить группу риска по формированию осложненного течения беременности после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов и сформировать алгоритм ведения беременных с монохориальным многоплодием.

### **Научная новизна**

Впервые определена совокупная и индивидуальная значимость анамнестических, клинико-лабораторных, инструментальных признаков и особенностей ангиоархитектоники плаценты у пациенток с монохориальным многоплодием.

Разработан и внедрен способ прогнозирования исходов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов после коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии у монохориальных диамниотических двоен.

Получены новые данные о роли биоценоза и местного иммунитета влагалища в развитии осложнений многоплодной беременности при синдроме фето-фетальной трансфузии.

Выявлены наиболее прогностически значимые маркеры, приводящие к неблагоприятным исходам после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при синдроме фето-фетальной трансфузии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования дополняют представления о клинических особенностях течения монохориального многоплодия при синдроме фето-фетальной трансфузии.

Разработан и внедрен способ прогнозирования исходов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов после коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии у монохориальных диамниотических двоен.

Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение протоколы ультразвукового исследования при монохориальном многоплодии и усовершенствован протокол хирургической операции лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.

Оптимизирован алгоритм ведения пациенток с монохориальным многоплодием.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования «Прогнозирование исходов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов после коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии у монохориальных диамниотических двоен» и «Способ ранней диагностики изменений центральной гемодинамики при развитии синдрома фето-фетальной трансфузии» используются в программах постдипломного образования, а также внедрены в лечебный процесс

отделения патологии №2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург), государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областного перинатального центра» (г. Челябинск). Созданы и внедрены в практическую деятельность Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург) протокол ультразвукового исследования при монохориальной диамниотической двойне и протокол фетоскопии (Приложение А, Б).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ общим объёмом 2,3 печатных листов, которые включены в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 144 страницах печатного текста, иллюстрирована 28 рисунками и 44 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 135 источников, из которых 28 отечественных и 107 зарубежных.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ФЕТОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИУРИИ-ОЛИГУРИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Синдром фето-фетальной трансфузии

В настоящее время, в связи с внедрением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), вызванный низким уровнем здоровья мужского и женского населения, одну из первых позиций сложных клинических ситуаций в акушерстве и фетальной хирургии заняло монохориальное многоплодие [1]. Частота возникновения двоен с монохориальным типом плацентации после ВРТ варьирует от 1,5% до 13,2% [112].

Одним из самых распространённых и тяжелых осложнений монохориальной беременности является синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ). Частота встречаемости синдрома трансфузии у монохориальных диамниотических двоен составляет от 10 до 15% [24,79,109]. Показатели летальности и заболеваемости новорожденных при СФФТ значительно выше, чем при физиологической беременности. Основными причинами ранней неонатальной смертности при синдроме трансфузии принято считать: недоношенность, синдром дыхательных расстройств, формирование кардиомиопатии, стеноз легочной артерии, неврологическая патология, тяжелая задержка роста [61].

До настоящего времени неизвестен пусковой механизм развития синдрома трансфузии. По одной из гипотез в основе фето-фетального трансфузионного синдрома лежит патология развития плаценты плода-донора, приводящая к увеличению периферической резистентности плацентарного кровотока и к шунтированию крови к плоду-реципиенту [14,50,93]. Вследствие уменьшения объема циркулирующей крови у плода-донора (гиповолемии) снижается конечное диастолическое давление, что приводит к уменьшению сердечного выброса крови и снижению перфузии, в дальнейшем формируется маловодие вплоть до ангидрамниона с феноменом «приклеенного» плода. Плод-реципиент

компенсирует увеличение объема циркулирующей крови полиурией. В результате чего у плода-реципиента повышается преднагрузка на сердце, что увеличивает риск развития печеночной недостаточности, портальной гипертензии, асцита и, при прогрессировании данного состояния, гибели плода [105,117].

Существуют разновидности синдрома фето-фетальной трансфузии: синдром олигоурии-полиурии (СОП) и синдром анемии-полицитемии (САП). СОП характеризуется наличием у плода-донора маловодия, а у плода-реципиента многоводия. При самостоятельном развитии САП определяется разницей показателей гемоглобина обоих плодов при нормальном количестве околоплодных вод у плода-донора и у плода-реципиента [117,118] По данным литературы частота возникновения САП, как осложнения после проведения лазерной коагуляции плацентарных анастомозов варьирует от 2% до 13%, спонтанное развитие САП у монохориальных диамниотических двоен встречается от 3% до 5%, и в последнее время частота данного осложнения возрастает [111].

Для оценки состояния плодов и диагностики СФФТ у монохориальной диамниотической двойни важным является своевременное и регулярное исследование беременной женщины [23,82].

Международное общество ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG) в 2016 г опубликовало руководство, адресованное роли ультразвукового исследования при ведении неосложненной беременности двойней и при таких осложнениях как СФФТ, селективная задержка роста плода (СЗРП), синдром анемии-полицитемии (САП), синдром обратной артериальной перфузии (СОАП), а также в случае неразделившейся двойни или антенатальной гибели одного из плодов [75]. Ультразвуковая оценка биометрии и анатомии плодов, а также доплерография и оценка объема амниотической жидкости используется для выявления и динамического наблюдения двоен с повышенным риском неблагоприятного исхода беременностей у монохориальных диамниотических двоен с СФФТ.

В ноябре 2019 г опубликован Клинический протокол №31 «Тактика ведения беременности и родоразрешения при многоплодной беременности»,

несущий в себе основы диагностики, наблюдения, способах и сроках родоразрешения при многоплодных беременностях, а так же описывающий способы коррекции при осложнившихся беременностях монохориальной диамниотической двойни [17].

Несмотря на то, что в большинстве случаев манифестация СФФТ происходит во втором и третьем триместрах беременности, первые признаки формирования синдрома трансфузии можно заподозрить при проведении УЗИ скрининга первого триместра, в сроке гестации 11-14 недель [82,97]. Ранними маркерами являются: несоответствие копчико-теменных размеров плодов (в норме - не более 5 мм), увеличение толщины воротникового пространства, отрицательный кровоток в венозном протоке [58,97].

Quintero R.A. одним из первых предложил классификацию синдрома фето-фетальной трансфузии, основанную на ультразвуковых изменениях параметров внутриутробных плодов [103].

- На первой стадии определяется олиго-полигидроамнион, мочевой пузырь плода-донора визуализируется (рисунок 1).

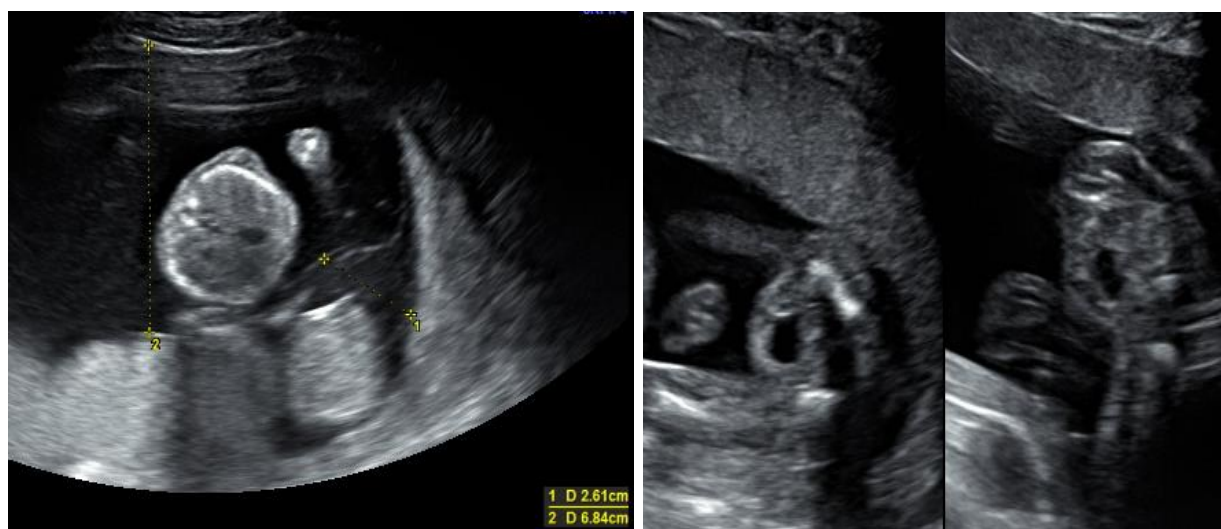


Рисунок 1- Многоводие у плода-реципиента

- При второй стадии мочевой пузырь у плода - донора не визуализируется (рисунок 2).





Рисунок 2 – Отсутствие визуализации мочевого пузыря у плода-донора

- Третья стадия характеризуется изменением кровотоков при доплеровском исследовании сосудов у плодов: отсутствие конечного диастолического потока в пупочной артерии у плода-донора, пульсирующий венозный поток в пупочной вене плода-реципиента (рисунок 3).



Рисунок 3 – Нарушение кровотока в артериях пуповины

- Четвертая стадия обусловлена выраженной водянкой плода-реципиента (рисунок 4).



Рисунок 4 – Отек плода-реципиента

- Для пятой стадии характерно гибель одного или обоих плодов.

При «атипичных» формах синдрома фето-фетальной трансфузии возможны визуализация мочевого пузыря на III и IV стадии [103]. Рядом исследователей были предприняты попытки модификации классификации Quintero R.A., включив признак наличия или отсутствия поверхностных анастомозов [59] либо эхографических особенностей сердца плода [58,90]. Но дальнейшие исследования доказали, что система оценки стадий синдрома фето-фетальной трансфузии Quintero R.A., предложенная ранее, не нуждается в коррекции и модификациях [114]. Фактически, стадийная система Quintero R.A. является основополагающей на этапе предоперационной подготовки, в то время как эхокардиография плодов является дополнительным критерием оценки состояния плодов в предоперационном и послеоперационном этапах. Таким образом, система стадий Quintero R.A. сохраняет свое практическое значение и уникальность, используется в определении персонифицированной тактики ведения пациенток с СФФТ [105].

Наличие сосудистых плацентарных анастомозов является обязательным условием для развития СФФТ у двоен с монохориальным типом плацентации. Первое описание сосудистых анастомозов в монохориальной плаценте было представлено в трудах Stalpart van der Wiel в 1687 году. Австрийский анатом Josef Nyrtl в 1870 году создал атлас, содержащий иллюстрации монохориальных плацент с наличием в них систем глубоких и поверхностных сосудистых

анастомозов. В 1882 году немецкий ученый Friedrich Schat описал клиническое значение анастомозов в системе гемоциркуляции плодов при монохориальном типе плацентации [30]. Vermelin Н. в 1920 году разделил плацентарные анастомозы на глубокие и поверхностные, доказал значимость поверхностных анастомозов для поддержания адекватной гемоциркуляции плодов, а так же привел доказательство того что основной причиной гемодинамического нарушения в микроциркуляции плодов является шунтирование крови по глубоким сосудистым анастомозам плаценты [88].

В результате обширных многоцентровых исследований исходов многоплодных беременностей с помощью инъекционного метода оценки плацент выявлено что анастомозы всегда присутствуют у монохориальных двоен, и редко встречаются при дихориальных диамниотических двойнях [73]. Выделены три основных типа анастомозов: артерио-артериальные (АА), артерио-венозные (АВ) и вено-венозные (ВВ) [3,9]. Артерио-артериальные (АА) анастомозы расположены поверхностно и встречаются в 95 % наблюдений монохориальных диамниотических плацент [45]. Наличие таких анастомозов при СФФТ сочетается с более лучшими показателями выживаемости. Артерио-венозные анастомозы (АВ) встречаются в 95 % наблюдений монохориальных плацент, но локализуются в глубине плаценты. Считается, что именно наличие АВ анастомозов лежит в основе развития большинства осложнений при монохориальной диамниотической двойне, включая СФФТ, синдром анемии-полицитемии (САП) и диссоциированный (дискордантный) рост плодов [79,117]. Вено-венозные (ВВ) анастомозы располагаются поверхностно и встречаются примерно у 25 % монохориальных диамниотических двоен [79].

Методы коррекции СФФТ напрямую зависят от стадии синдрома трансфузии и срока беременности на момент выявления данной патологии у плодов. Первостепенной задачей внутриутробного оперативного вмешательства является достижение плодами границы выживаемости в состоянии, когда терапия, оказываемая новорожденным/новорожденному, позволяет ожидать их/его последующее развитие соответственно возрастным нормам.

Для коррекции СФФТ у монохориальных диамниотических двоен используются различные методы лечения: амниоредукция, септотомия, тотальная или селективная фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов и коагуляция сосудов пуповины плода с худшими жизненными показателями. Перечисленные методы лечения имеют свои достоинства и недостатки. Выжидательная тактика или отсутствие лечения СФФТ показала неудовлетворительные результаты: летальность плодов составляет от 70% до 90%, а среди выживших инвалидность достигает от 4 до 31% [39,61,108].

В 1990 году J. De Lia с коллегами предложил использовать фетоскопическую лазерную коагуляцию плацентарных анастомозов, как единственный метод воздействия на причину развития СФФТ [48]. Внутриутробный доступ осуществлялся с помощью фетоскопов диаметром 3,3 мм и менее, которые используются для прямой визуализации сосудов на поверхности плаценты. После выявления анастомозов между сосудистыми сетями плода-донора и плода-реципиента производили их коагуляцию лазерной энергией, которая проводится в амниотическую полость с помощью кварцевого волокна через операционный канал фетоскопа.

Первоначально коагулировали все сосуды (неселективная лазерная коагуляция), пересекающие амниотическую мембрану [49] (рисунок 5). Позднее Quintero R.A. предложил методику селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов. Коагуляцию сосудов, ветви которых не имеют анастомозов с системой циркуляции плода-донора, не проводили – это снизило число исключенных из фетоплацентарной циркуляции котиледонов, что обеспечило увеличение выживаемости плодов до 62—77% [108] (рисунок 6).

В дальнейшем была предложена «методика Соломона», суть которой заключалась в непрерывной коагуляции поверхности плаценты на отрезках, соединяющих соседние коагуляционные зоны, образовавшиеся после первого этапа, от одного до другого края плаценты. Благодаря данной техники можно коагулировать анастомозы минимального диаметра и производить полную

«дихорионизацию» плаценты, тем самым снижая вероятность рецидива СФФТ [108] (рисунок 7).

На данный момент существует методика направленной селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов. Суть которой заключается в пересечение артериовенозных анастомозов от донора к реципиенту в первую очередь, затем артериовенозных анастомозов от реципиента к донору с последующей коагуляцией оставшихся АА и ВВ анастомозов. Проведение лазерной абляции в данной последовательности позволяет предотвратить сброс крови плода-донора в систему гемоциркуляции плода-реципиента непосредственно во время операции. Направленная селективная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов способствует повышению выживаемости обоих плодов по сравнению с селективной лазерной коагуляцией (74 и 57%;  $p=0,005$ ). Выживаемость хотя бы одного плода из двойни также соответственно выше (91 и 88%;  $p=0,005$ ) [107] (рисунок 8).

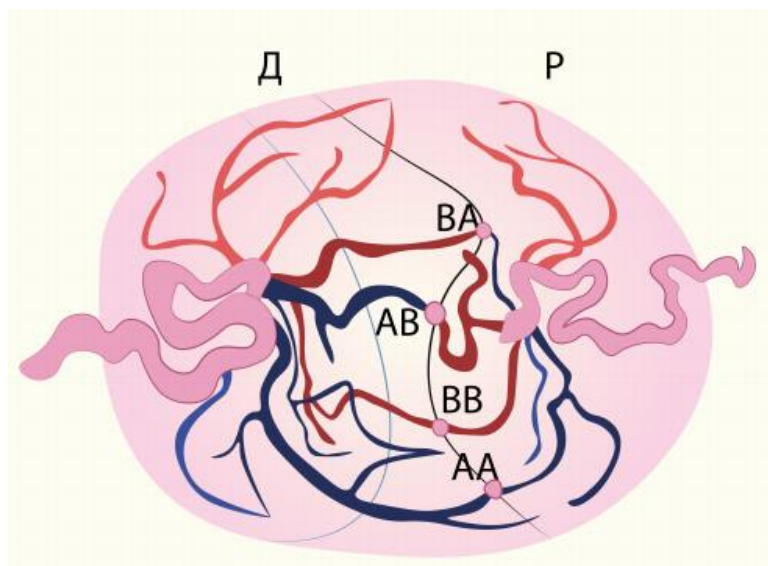


Рисунок 5 – Неселективная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов

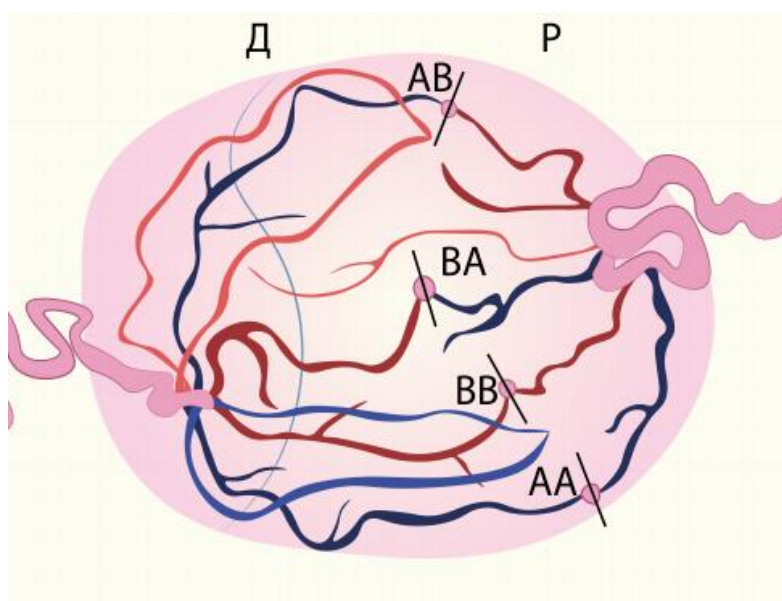


Рисунок 6 – Селективная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов

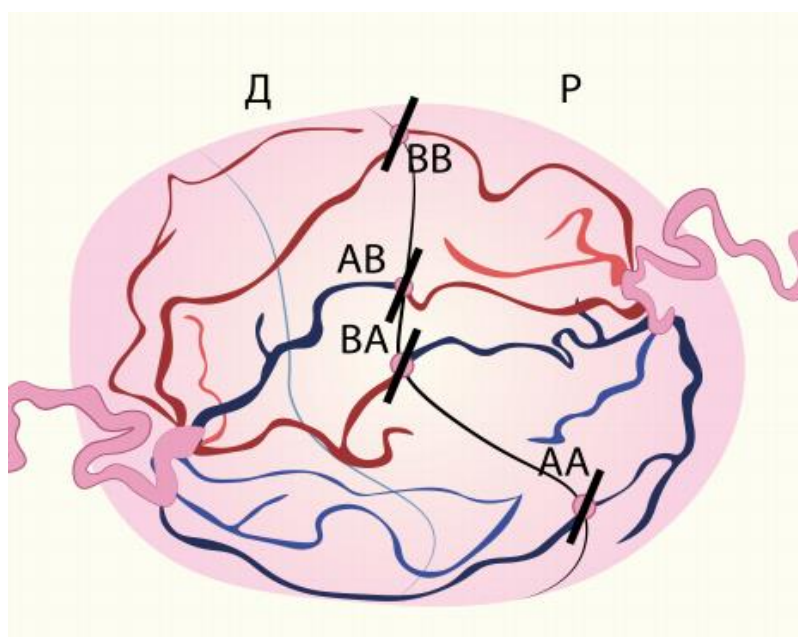


Рисунок 7 – Методика Соломона

В результате многочисленных исследований российских и зарубежных коллег, методика фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов - лучший способ коррекции СФФТ с наибольшим процентом выживаемости плодов и меньшими послеоперационными осложнениями для матери и плода [1,2,34].

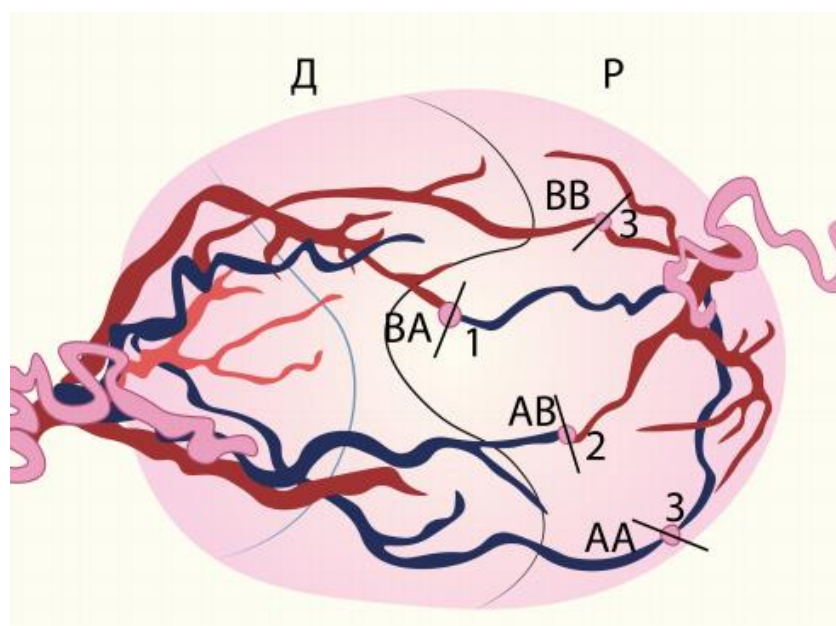


Рисунок 8- Направленная селективная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов

Несмотря на высокие показатели выживаемости и снижение заболеваемости в раннем и позднем неонатальном периоде выживших детей, фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов несет за собой развитие интраоперационных рисков, а так же осложнений в послеоперационном периоде в отношении плодов/плода и матери. Наиболее часто встречаемыми осложнениями после фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у монохориальных диамниотических двоен являются: преждевременное излитие околоплодных вод, отслойка амниотической оболочки 20%, септотомия (разрыв межблизнецовой мембраны), формирование псевдоамниотических тяжей, рецидив СФФТ, синдром анемии-полицитемии, гибель одного или обоих плодов из двойни, зеркальный синдром (синдром Баллантайна) [15,83].

Преждевременное излитие околоплодных вод может произойти как вовремя фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов, так и в отсроченном периоде. Встречается данное осложнение с частотой 15- 34%, по данным литературы, и может приводить к ранним преждевременным родам, внутриматочному инфицированию плодов, повышая тем самым летальность и заболеваемость после проведения лазерной коагуляции плацентарных анастомозов [108,130,131]. Отмечается что в 7% случаев после внутриутробной

коррекции СФФТ через пункционное отверстие в стенке матки в брюшную полость матери может произойти истечение околоплодных вод, что сопровождается маловодием у плода-реципиента [15,115]. Наряду с преждевременным излитием околоплодных вод в 5% случаев встречается отслоение амниотической оболочки в месте введения фетоскопического тубуса, которое также может провоцировать развитие ранних преждевременных родов и развитие внутриматочной инфекции [16,83].

В ходе внутриутробной коррекции СФФТ может быть повреждена межблизнецовая мембрана (интраоперационная септостомия), что приводит к формированию единой амниотической полости и повышает риск коллизии пуповин плодов [4]. Остатки межамниотической мембраны могут формировать клиническую картину синдрома псевдоамниотических тяжей (СПАТ) [65]. Частота СПАТ у монохориальных близнецов после инвазивных процедур составляет от 1,8% до 3,3% [65].

Причиной рецидива СФФТ принято считать некоагулированные анастомозы малого диаметра. Затрудненная визуализация анастомозов может быть связана с особенностью расположения плаценты, прозрачностью околоплодных вод, особенностью расположения плодов, выраженного многоводия у плода-реципиента или маловодия у плода-донора, сроком беременности, неполной коагуляцией анастомозов с последующей их реканализацией. Возврат к дооперационному состоянию плодов встречается примерно в 18% случаев, может наблюдаться сразу после фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов или через несколько недель после внутриутробной коррекции. Часть исследователей связывают рецидив СФФТ, после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов, с АА анастомозом, который может после проведения внутриутробной коррекции стать однонаправленным, обеспечивая сброс крови от плода-реципиента к плоду-донору.

Вопрос рецидивирования СФФТ остается открытым и до конца не изученным. Повторное проведение фетоскопической лазерной коагуляции



плацентарных анастомозов сопряжено с высокими рисками осложнений, но в последние годы ему все больше отдают предпочтение [16]. Проведение селективной лазерной коагуляции сосудов пуповины ограничено сроком беременности, но является альтернативным методом для коррекции СФФТ при неблагоприятном прогнозе внутриутробного развития для одного плода из двойни. Серийные амниоредукции считаются паллиативным методом улучшения жизни внутриутробных плодов и не ограничены сроком беременности [34].

## **1.2. Предикторы, влияющие на выживаемость плодов при коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии**

В опубликованных данных зарубежных и отечественных коллег приведены статистические данные по выживаемости плода-донора и плода-реципиента при использовании той или иной модификации ЛКПА. Крайне мало исследований посвящено вопросу предикторов выживаемости плодов, что может являться ценной информацией для выбора метода хирургического лечения СФФТ.

Necher K. et al. с 1995 по 1999 гг. провели исследование 200 беременных с СФФТ между 16-й и 25-й неделями беременности, показатель выживаемости в данном исследовании составил 81%. В основе благоприятного исхода оперативного лечения, по мнению авторов статьи, лежит опыт хирургов, связанный с более избирательной идентификацией плацентарных анастомозов и их коагуляции [67].

Barbosa M. et al. проанализировали 24 монохориальные диамниотические двойни с диагнозом СФФТ на 18—26-й неделе беременности, где была проведена неселективная ЛКПА. Выживаемость обоих плодов составила 45,8%, одного — 87,5%. В результате отмечена прямая взаимосвязь между результатом хирургической коррекции синдрома и его стадией по Quintero R.A.: чем ниже стадия синдрома — тем лучше прогноз. По данным этих же авторов, расположение плаценты (по передней или задней стенке) на исход операции не влияло [35]. В 2021 году выходит исследование Bamberg C et al. , с анализом 1020

случаев коррекции СФФТ посредством ЛКПА, в ходе которого перинатальной выживаемости плодов при I и II стадиями синдрома СФФТ, а так же при III и IV стадиями СФФТ значимо не отличалось [34].

В 2002 - 2008 гг. группой ученых под руководством Cincotta R. проанализированы исходы использования селективной ЛКПА при II—IV стадиях СФФТ по Quintero R. Общая выживаемость при IV стадии синдрома СФФТ, по их данным, была значительно выше, чем при СФФТ III стадии, что противоречило выводам других исследователей [46].

Параллельно публикуются данные по эффективности проведения направленной селективной лазерной коагуляции и селективной лазерной коагуляции у монохориальных диамниотических двоен с СФФТ. Выживаемость обоих плодов была значительно выше в 1-й группе 73,7% (направленной селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов), чем во 2-й группе (селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов) 57,1% , при этом по выживаемости одного плода из двойни значимых различий не наблюдалось ( 90,5% против 87,5%). Процент гибели плодов-доноров был значительно ниже при направленной селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов 7,3%, чем при селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов 21,4%. Группа направленной селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов ассоциируется с меньшей вероятностью внутриутробной гибели плода и увеличением числа выживших плодов по сравнению с таковыми в группе селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов. Расположение плаценты, продолжительность операции и количество анастомозов, по данным исследования, не повлияли на исход лазерной коагуляции плацентарных анастомозов [96].

В 2010 г. Meriki N. et al. после ряда наблюдений предоставил данные об отсутствии корреляции между исходами ЛКПА и расположением плаценты. Выживаемость одного плода составила 90,7% (88,9% для передней и 92,1% для задней плаценты), а двух плодов — 60% [91].

В 2015 г. Snowise S. et al. провели проспективное когортное исследование с участием 166 пациенток, которым была проведена селективная ЛКПА. Послеоперационная смертность плодов-доноров составила 13%, а плодов - реципиентов — 2,6%. Авторами выделены основные причины, влияющие на неблагоприятный исход для плода-донора: задержка роста 30% и более, отсутствие конечного диастолического кровотока в артериях пуповины, аномалия прикрепления пуповины к плаценте (краевое, оболочечное), большое количество плацентарных анастомозов. Знание этих факторов риска, по мнению авторов статьи, в дальнейшем должно помочь в выборе наиболее подходящего метода лечения СФФТ [112].

Одновременно с предыдущим исследованием в 2015 г. Müllers S. et al. [94] описал 105 наблюдений ЛКПА при СФФТ. Выживаемость одного и двух плодов составила в 75% и 47% соответственно. Не обнаружено взаимосвязи между исходом оперативного лечения и гестационным сроком на момент постановки диагноза, расположением плаценты, ультразвуковыми маркерами СФФТ, хотя отмечено, что выживаемость обоих плодов значительно снижается с увеличением стадии СФФТ по Quintero R.A. [94].

«Методика Соломона», по результатам исследований многих авторов, значительно улучшила перинатальные исходы, а также снижает частоту рецидивов СФФТ [108]. В 2018 г Н. Sago et al. предоставили показатели выживаемости при использовании данной методики: выживаемость обоих близнецов — 70% и одного близнеца — 90,6%. Единственным определяющим фактором успеха ЛКПА по «методике Соломона», по мнению авторов, является проведение манипуляции в сроках беременности 16—26 нед [108].

J. Stirnemann отмечает улучшение перинатальных исходов ЛКПА за период с 2000 по 2016 г. Выживаемость обоих близнецов выросла с 42 до 66%, а одного плода с 44 до 58%. Автор исследования считает, что гестационный возраст менее 17 недель беременности является неблагоприятным прогностическим фактором [99]. С противоположным мнением выступает группа ученых, L. Lecointre, D. Baud, D. Valsky, J. Espinoza которые не отмечают большую выживаемости одного

либо двух плодов при проведении ЛКПА в сроках менее 17 нед и более 26 нед беременности [55,67,81].

При использовании метода внутриутробной коррекции по «методу Соломона» Murata S. et al. были получены следующие данные: выживаемость обоих плодов составила 74%, одного плода — 94%. В ходе исследования выявлена прямая закономерность между аномальными кривыми скорости кровотока в артериях пуповины в предоперационном периоде и высоким риском летального исхода для плода-донора после применения ЛКПА [95].

Y. Chang et al. [46] в период 2005- 2014 гг. в ходе исследования выяснили, что более высокая стадия СФФТ по Quintero R. A. обуславливает меньший процент выживаемости плодов, аналогичные статистические данные были получены X. Liu и соавт. в 2012 г. [85].

Расстояние между пуповинами, наряду с другими факторами, играет немаловажную роль в выживаемости плодов после ЛКПА [40]. Расстояние между местами прикрепления пуповин к плаценте от 5 см и менее затрудняет визуализацию сосудистого экватора и зону коагуляции плацентарных анастомозов, что подтверждено в работе Wang X. et al. [124].

Важность в диссоциации массы плодов описывает в своем исследовании Finneran M. et al. Наиболее частый летальный исход для плода донора отмечался при совокупности следующих показателей: диссоциированное развитие плодов, аномальные показатели кровотока в артериях пуповины у плода-донора, выявленный в дооперационном периоде [57].

Gil Guevara E. et al. в своем исследовании 86 монохориальных диамниотических двоен, осложнившихся СФФТ, установил, что основными причинами неблагоприятного исхода для плода-реципиента были аномальные кривые скоростей кровотока в венозном протоке и диссоциированное развитие плодов [60,62]. Кроме того, на исход влияло наличие признаков истмико-цервикальной недостаточности [107].

Стоит отметить, что использование местной и общей анестезии не дало весомых различий в исходах внутриутробной коррекции СФФТ. При

использовании местной анестезии явлений дискомфорта у пациентки отсутствовало, визуализация плацентарных анастомозов была удовлетворительной [80]. Использование миллиметровой оптики, а также уменьшение диаметра троакара с 3,8 до 2,3 мм привело к значительному улучшению исходов для новорожденных и снижению числа рецидивов СФФТ. Выживаемость одного близнеца составила 98%, обоих близнецов — 83,3% [35,53].

В своих работах Akkermans J. et al. [75] выявили, что мощность лазерного излучения (50 W) и величина апертурного угла оптики (90°) играют несомненную роль при проведении ЛКПА, улучшая визуализацию плацентарных анастомозов и тем самым снижая риск развития такого осложнения, как кровотечение, а также сокращают время проведения оперативного лечения [121].

Таким образом нет единого мнения по поводу того какие именно предикторы обеспечивают наибольший процент выживаемости плодов после фетоскопической лазерной коррекции СФФТ у монохориальных диамниотических двоен. Оценка факторов риска у монохориальной диамниотической двойни, осложнившейся СФФТ, помогает лишь выбрать оптимальный способ внутриутробной коррекции (таблица 1).

Соматический статус пациентки, анализ биохимических показателей и инструментальных методов исследования, ультразвуковые показатели плодов помогают взвешенно подойти к вопросу проведения внутриутробной коррекции состояния плодов и в дальнейшем, учитывая предыдущий опыт, более прицельно подходить к вопросу предоперационной подготовки пациенток с СФФТ, дальнейшему вынашиванию беременности, способах и сроках родоразрешения, и дальнейшему реабилитационному периоду новорожденных в условиях многопрофильных детских стационаров.

Таблица 1 - Факторы, влияющие на выживаемость плодов при лазерной коагуляции плацентарных анастомозов

| Причины, влияющие на исход ЛКПА   | Авторы  | Влияет | Не влияет |
|---|---|--------|-----------|
| Избирательная идентификация плацентарных анастомозов<br>Опыт оперирующего врача   | Hecher K.,<br>Lopriore E.,<br>Peeters S.H.  | +      |           |
| Выживаемость плодов снижается с увеличением стадии по Quintero.   | Barbosa M.M., Müllers S.M.,<br>Huber A., Middeldorp J.M.,<br>Chang Y.L., Liu X.X.<br>Kosovcova N.V. | +      |           |
|   | Cincotta R.B., Ruano R.<br>Bamberg C.   |        | +         |
| Расположение плаценты по передней стенке не влияет на исход операции, только увеличивает ее продолжительность   | Barbosa M.M., Quintero R.A.,<br>Nakata M., Meriki N.<br>Kosovcova N.V.                              | +      |           |
| Место прикрепления пуповины к плаценте (краевое, оболочечное)   | Snowise S.<br>Wang X  | +      |           |
| Большое количество анастомозов.   | Snowise S.  | +      |           |
|   | Quintero R.A., Nakata M   |        | +         |
| Пересечение артериовенозных плацентарных анастомозов от донора к реципиенту   | Quintero R.A., Nakata M.  | +      |           |
| Длительность операции   | Quintero R.A., Nakata M.<br>Kosovcova N.V.  |        | +         |
| Проведение манипуляции в сроках 16 – 26 недель.   | Sago H., Stirnemann J.  | +      |           |
|   | Lecointre L., Baud D., Valsky D.V.  |        | +         |
| Аномальные кривые скорости кровотока в артериях пуповины в предоперационном периоде связаны с высоким летальным риском для плода – донора.                  | Murata S.,<br>Persico N.,<br>Finneran M.M.,<br>Gil Guevara E.                                       | +      |           |
| Расстоянием между пуповинами 5 сантиметров и менее.   | Wang X  | +      |           |
| Диссоциированный рост плодов  | Breathnach F.M., Snowise S.<br>Kosovcova N.V.   | +      |           |
| Наличие признаков истмико – цервикальной недостаточности  | Gil Guevara E   | +      |           |
| Выбор метода анестезии (местная, общая)   | Cooley S.   | +      |           |
| Использование миллиметровой оптики, уменьшение диаметра троакара приводит к росту благоприятных исходов для новорожденных и снижению рецидивов СФФТ и ТАПС. | Donepudi R.,<br>Van Der Veeken L  | +      |           |
| Мощность лазерного излучения  | Akkermans J.  | +      |           |
| Оценка остаточных анастомозов по средствам неинвазивных технологий  | Galluzo R.N.  | +      |           |
| Наличие внутриматочной инфекции   | Kosovcova N.V.  | +      |           |

### **1.3. Влияние микробиоценоза влагалища на исход беременности**

Фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов остается единственным патогенетическим методом коррекции СФФТ у монохориальных диамниотических двоен в сроках беременности от 16 до 26 недель. Несмотря на улучшение неонатальных исходов проблема ранних и поздних осложнений для плодов перенесших ЛКПА остается актуальной до настоящего времени. Преждевременный разрыв плодных оболочек, хориоамнионит, рецидив СФФТ, а также САП являются наиболее часто встречаемыми осложнениями хирургической коррекции синдрома трансфузии.

К поздним осложнениям относятся: послеоперационные потери плода и высокие показатели преждевременных родов. Известно, что роды у двоен, перенесших ЛКПА, в среднем происходят на 2-3 недели раньше, чем у близнецов из монохориальных диамниотических двоен с неосложненным течением беременности [15,59].

ПРПО занимает лидирующее место среди осложнений после ЛКПА, на долю которого приходится от 15% до 35% случаев [33,89,127].

Природа ПРПО может быть связана непосредственно с проникновением фетоскопа в амниотическую полость и относится к медико-технологическим осложнениям, но так же может являться последствием внутриутробного инфицирования плода и экстраэмбриональных структур, нейроэндокринной патологии, аутоиммунных процессов в системе мать-плацента-плод, истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), различных форм экстрагенитальных заболеваний матери, связанных с урогенитальным трактом, верхними дыхательными путями, особенностями акушерско-гинекологического статуса пациенток с учетом полостных и внутриматочных манипуляций в анамнезе [26,52].

В ходе многоцентровых исследований было доказано, что основным триггером ПРПО при одноплодной беременности является наличие инфекционного фактора в сочетании с ИЦН [7]. По мнению Сергеевой А.В. основными микроорганизмами урогенитального тракта, способствующими

развитию инфекционных осложнений, являются: *Streptococcus* группы В, *Escherichia coli*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacterioides spp.*, *Ureaplasma urealyticum*. При этом дисбиоз и бактериальный вагиноз влагалища является не основным, а предрасполагающим фактором для развития ПРПО. Нормализация флоры влагалища при беременности позволяет достоверно снизить процент ПРПО на всех сроках беременности [24].

В своем исследовании Синякова А.А. приводит сравнительный анализ микрофлоры влагалища двух групп пациенток: с невынашиванием беременности в анамнезе и без перинатальных потерь. Частота диагностированного дисбиоза была выше у женщин с невынашиванием в анамнезе (11,0% и 3,3 %), так же отмечалось снижение количества *Lactobacillus spp.* и значимое увеличение частоты условно-патогенных микроорганизмов (*Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) микроорганизмов у данной группы пациенток [25].

При исследовании 143 пациенток с одноплодной беременностью, Каганова М.А. указывает на выраженное преобладание анаэробной микрофлоры и снижение *Lactobacillus spp.* в соскобах из цервикального канала у 85 пациенток с ПРПО [7].

Михалев С.А. в 2019 г. провел исследование 102 пациенток с одноплодной беременностью. У 90 в сроке 22,0 - 36,6 недель произошло ПРПО. У 75% пациенток при проведении ПЦР исследования влагалищного отделяемого выявлено преобладание условно-патогенной микрофлоры (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*) в диагностически значимом титре на фоне снижения *Lactobacillus spp.* [18].

Bennett P.R. et al. в своем исследовании указывает на взаимосвязь дисбиоза влагалища, повышение количества условно-патогенной микрофлоры на фоне снижения *Lactobacillus spp.* с ПРПО. А так же сообщает об увеличении частоты хориоамнионитов и гнойно-септических состояний у новорожденных у пациенток с дисбиозом влагалища [37].



Не вызывает сомнения чрезвычайно важное отрицательное влияние дисбиоза влагалища на вынашивание беременности. Большинство отечественных и зарубежных исследований проводились у пациенток с одноплодной беременностью. Изучение микробиоценоза влагалища у пациенток с физиологично протекающей монохориальной беременностью и многоплодной беременностью осложнившейся СФФТ позволит определить риски возникновения преждевременного излития околоплодных вод, инфекционных осложнений у матери и плода. Данное исследование впервые будет проведено при монохориальном многоплодии.

#### **1.4. Влияние местного иммунитета влагалища на исход беременности**

В основе успешного вынашивания беременности лежит скоординированное взаимодействие между матерью и плодом. Клетки иммунной системы матери и передача импульсов цитокинов, обеспечивают благоприятное вынашивание беременности [79]. В тоже время инфекции различной этиологии, а также хронические воспалительные заболевания беременной женщины могут пагубно влиять на развивающийся плод.

Клетки слизистой оболочки урогенитального тракта женщины являются основной составляющей системы врожденного иммунитета и первой линией антимикробной и противовирусной защиты. Создание механического препятствия для проникновения патогенов с последующей секрецией цитокинов и запуском каскада воспалительного процесса – является основной функцией эпителиальных клеток слизистой. Распознавание микроорганизмов эффекторами врожденного иммунитета основано на детекции высоко консервативных структур, свойственных большой группе микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших). Идентификация условно-патогенных и патогенных микроорганизмов системой врожденного иммунитета является триггерным моментом, обеспечивающим успешную защиту от патогенов [8].

Иммунитет слизистых оболочек (мукозальный иммунитет) мочеполовой системы женщины обладает уникальными свойствами. Структура мукозального

иммунитета включает врожденный и адаптивный иммунный ответ, на которые опосредованно влияет гормональный статус женщины и системный иммунный ответ [28].

Эпителий, слизь, уровень кислотности (рН), система комплемента и клетки иммунной системы – представляют собой основные составляющие врожденного иммунитета. Врожденный иммунный ответ женского урогенитального тракта регулируется цитокинами и хемокинами. Интерфероны (ИФН) являются важным семейством цитокинов, формирующие иммунный ответ слизистых оболочек женского репродуктивного тракта, особенно в отношении вирусов. ИФН быстро вырабатываются в присутствии вирусов и бактерий [56].

Различают три типа IFN: IFN типа I (включая IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\tau$  и  $\delta$ ), IFN типа II (IFN- $\gamma$ ) и IFN типа III (IFN- $\lambda$ 1,  $\lambda$ 2 и  $\lambda$ 3) [32,129]. Эти IFN различаются как по клеточному происхождению, так и по действию на клетки-мишени, в зависимости от расположенных на них рецепторов [110].

Особенностью IFN - $\alpha$  лежит способность усиливать активность клеток врожденного иммунитета. IFN I типа, не являясь специфическими провоспалительными цитокинами, способствуют развитию воспаления, усиливая экспрессию молекул адгезии, фагоцитарную и бактерицидную активность макрофагов. Они стимулируют активность дендритных клеток, естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. Немаловажную роль играет иммунорегуляторная активность IFN в системе усиления Th1-зависимого клеточного иммунитета. IFN I типа влияют на экспрессию ряда цитокинов (например, IL-12, IFN - $\gamma$ , IL-15), а также их рецепторов; причем характер действия (усиление/ослабление) может варьировать в зависимости от дозы IFN или исходного уровня выработки цитокина. Интерферон альфа является компонентом врожденного иммунитета и именно за счет него организм человека отвечает на инфекцию в первую очередь, далее активируя приобретенный иммунный ответ и синтезируя специфические антитела [6]. Активность IFN- $\gamma$  превышает активность IFN - $\alpha$  и IFN - $\beta$  в 10-300 раз. IFN - $\gamma$  продуцируется Т-хелперами 1 типа, участвующими в формировании клеточного иммунитета. Бактериофаги, бактерии,

хламидии, риккетсии, микоплазмы, простейшие, анатоксины, стафилококковый энтеротоксин и многие другие микроорганизмы могут провоцировать выработку ИНФ- $\gamma$  макрофагами [8].

IFN- $\gamma$  от IFN I типа отличается слабо выраженная противовоспалительная активность и ярко выраженное иммунорегуляторное действие, что позволяет ему занять лидирующие позиции в регуляции адаптивного иммунного ответа.

IFN- $\gamma$  образуют преимущественно лимфоидные клетки. В отсутствие иммунного ответа основные его продуценты – натуральные киллеры (НК-клетки), при иммунном ответе главным источником IFN- $\gamma$  становятся Т-лимфоциты – цитотоксические CD8+ Т-клетки и особенно Th1-клетки. Активация Т-клеток через Т-клеточные рецепторы требует значительно больше времени, в результате чего максимум обусловленной ее выработки IFN- $\gamma$  достигается через 48 – 72 ч после стимуляции клеток. Активность IFN - $\gamma$  превышает активность IFN - $\alpha$  и IFN -  $\beta$  в 10-300 раз. Функция IFN- $\gamma$  проигрывается в большей степени в формировании адаптивного, а не врожденного иммунитета [133].

В норме основные типы интерферонов синтезируются в строгой пропорциональной зависимости. Анализ иммунологического статуса включает исследование концентрации сывороточного интерферона (с- IFN), а также способности клеток крови к синтезу интерферонов  $\alpha/\beta$  и  $\gamma$  под действием индуктора. Считается что минимальное количество ИНФ в кровотоке соответствует физиологическим нормам защитной системы организма.

Выраженная (активная) реакция систем защиты организма обусловлена активным развитием инфекционно-воспалительного заболевания. Для нее характерно значительное повышение уровня с- IFN (до 25–50 МЕ/мл и более), что приводит к значительному истощению ресурсов продукции различных типов IFN и снижению индукции IFN до 15–30% от нормы.

Слабая (недостаточная) реакция защитных систем организма характерна для подострого или хронического течения инфекционно-воспалительных заболеваний. При этом наблюдается некоторое повышение уровня с-IFN до 10–25 МЕ/мл и снижение индукции различных типов IFN до 25–50% от уровня нормы.

Депрессия активности систем защиты организма характерно для выраженного иммунодефицита, развивающегося при тяжело текущих хронических заболеваниях, и заключается в их неспособности реагировать на прогрессирование патологии. При этом с- IFN выявляется в следовых количествах (0–10 МЕ/мл), индукция IFN составляет менее 10–15% от уровня нормы.

ИНФ статус зависит не столько от нозологической формы инфекционно–воспалительного или аутоиммунного заболевания, сколько с характером его протекания и клинического состояния человека.

Ряд исследователей пришли к мнению что оценивать состояние защитных механизмов организма по средствам исследования периферической крови неправильно, потому что тканевые лимфоциты взаимодействуют с антигеном в условиях, которые по температурному, кислотному и ферментному составу среды отличаются от внутренней среды организма, что может оказывать определенное влияние на их функциональную активность [20].

В эпителиальных клетках шейки матки и влагалища, культивируемых *in vivo*, выявлены IFN I и III типа, вызывающие защитные противовирусные и противобактериальные реакции в женских половых путях [43,129].

Цитокины, секретируемые эпителиальными клетками и стенкой матки, способствуют развитию бластоцисты, защищая ее от различных патогенов и апоптоза, способствует ее успешной имплантации. Воздействуя на экспрессию генов и реакцию клеток на стресс, IFN вызывают эпигенетическое воздействие с последствиями для развития плаценты и роста плода, что в свою очередь, влияет на метаболический фенотип и долгосрочное здоровье потомства [106]. Существует ряд IFN, которые способствующее угнетению развития эмбриона, и в дальнейшем оказывают негативное влияние на жизнеспособность и развитие плода [54,129].

В отличие от интерферонов типов I и III, продуцируемых различными клетками человеческого организма, в основном, в ответ на вирусную инфекцию, продукция IFN - $\gamma$  специфична для активированных клеток иммунной системы: Тх1, цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ), натуральные киллеры (НК) и антиген-

презентирующие клетки (АПК) [13]. В-лимфоциты, являясь основными элементами гуморального иммунного ответа, также продуцируют IFN- $\gamma$  в ответ на бактериальные инфекции, способствуя активации макрофагов и врожденного иммунного ответа.

Плацентарные макрофаги продуцируют IFN- $\alpha$  в ответ на инфекцию, обеспечивая источник IFN типа I в инфицированной плаценте [102]. Женщины с нарушенной регуляцией передачи сигналов IFN типа I (устойчивое производство IFN или нарушение регуляции рецепторов) демонстрируют неблагоприятные исходы беременности, включая преэклампсию, а также дефекты развития нервной системы, аналогичные тем, которые вызваны врожденной инфекцией, что в целом согласуется с ролью дисрегулируемых ответов IFN типа I в плацентарной системе.

IFN- $\gamma$  представляет собой провоспалительный цитокин, секретируемый маточными клетками во время предимплантационной фазы. IFN- $\gamma$  играет немаловажную роль в следующих процессах: активация врожденных и адаптивных ответов, торможение пролиферации клеток и индукция апоптоза, способствует ремоделированию сосудистой сети эндометрия в местах имплантации эмбриона [38,84]. Ряд исследований показали, что повышенные уровни IFN- $\gamma$  в эпителиальных клетках матки были зафиксированы при задержке развития эмбриона и самопроизвольных выкидышах [54].

В ряде исследований отмечено что при плацентарной недостаточности может иметь место гиперпродукция IFN- $\gamma$ , что может приводить к избыточно выраженным воспалительным реакциям. Кроме того, IFN- $\gamma$  может вызывать апоптоз клеток плаценты [12].

Таким образом микробиоценоз урогенитального тракта напрямую зависит от состояния местного иммунитета, отвечающего за состав влагалищного микробиома. Представителями местных факторов неспецифической защиты являются медиаторы межклеточных взаимодействий (INF $\alpha$ , INF $\gamma$ ), регулирующие мощность и длительность иммунного ответа. INF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  обладают противовирусным, противоопухолевым и иммуномодулирующим действиями, а

так же оказывают антибактериальное действие как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов посредством повышения фагоцитарной активности, образования иммуноглобулинов, усилением цитотоксичности естественных киллеров [22].

Изучение местного иммунитета и микробиоты влагалища при неблагоприятных исходах СФФТ поможет в дальнейшем профилактировать данные осложнения. Данное исследование впервые будет проведено при монохориальном многоплодии осложненном СФФТ.

### **1.5 Иммуногистохимические маркеры воспаления в ткани плаценты**

Нарушение взаимодействия мать-плацента-плод может происходить под влиянием различных повреждающих факторов – эндокринных, гипоксических, токсических, инфекционных, немаловажное значение вносит акушерско-гинекологический статус женщины, а также экологических и фармакологических воздействий в период беременности [21]. Аспирация ворсин хориона, амниоцентез, фотокопия относятся к манипуляциям, нарушающим целостность плодных оболочек, что в свою очередь допускает вероятность попадания патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в полость матки, а так же запускает механизмы асептического воспаления. При сниженном иммунном ответе матери либо при высокой активности условно-патогенной или патогенной микрофлоры развивается острый или хронический хориоамнионит, вызывающий преждевременный разрыв плодных оболочек с последующим излитием околоплодных вод [76,77].

Макрофаги являются представителями клеток системы врожденного иммунитета. Наряду с защитной функцией они выполняют множество других: регуляцию дифференцировки и пролиферации клеток, апоптоза, ремоделирование межклеточного матрикса, участие в липидном обмене и многие другие [116].

Макрофаги являются наиболее многочисленной популяцией иммунокомпетентных клеток в маточно-плацентарном комплексе. Множество

цитокинов, вырабатываемые макрофагами, опосредованно влияют на развитие воспалительных и иммунных реакций в системе мать-плацента-плод [87].

Первое упоминание о макрофагах плодной части плаценты относится В конце XIX века, русский ученый Кащенко Н.Ф. описывает макрофаги плодной части плаценты, называя их «блуждающими клетками» из-за их особенности изменять свое ядерно-цитоплазматическое взаимоотношение при увеличении срока беременности [74]. Следующие упоминание о данной группе макрофагов, встречающихся в ворсинах хориона плаценты, описано в работах австрийского ученого Hofbauer, J. в 1903 году [68]. По этой причине можно встретить несколько названий этих клеток: «клетки Кащенко-Гофбауэра», «клетками Гофбауэра» Для простоты понимания и, основываясь на морфо-функциональных особенностях данных клеток, вне зависимости от срока беременности, лучше использовать термин «плацентарные макрофаги».

Принято различать макрофаги плацентарных ворсин, имеющие плодное происхождение, и материнские макрофаги, локализованные в оболочке матки (децидуа), представляющей собой трансформированный функциональный слой эндометрия матки. Макрофаги плодной части плаценты принято называть плацентарными макрофагами, или клетками Кащенко-Гофбауэра, а макрофаги материнской части – децидуальными макрофагами.

Плацентарные макрофаги обнаруживаются в эмбриональных тканях человека уже через 10-18 дней после зачатия и остаются на протяжении всей беременности [92]. Плацентарные макрофаги присутствуют в плаценте и составляют до 40% всех ее клеток, и являются единственной группой клеток, выполняющие иммунные функции [63].

CD68 представляет собой трансмембранный гликопротеин, относящийся к семейству сквенджер-рецепторов, и локализованный в лизосомах и фагосомах макрофагов [101]. CD68, наряду с CD14, является одним из распространенных маркеров макрофагов и широко используется для их идентификации и выделения клеток моноцитарно-макрофагального ряда [71,72].

В последние годы для аутентификации и характеристики тканевых макрофагов все чаще используются молекулы CD163, которые считаются более специфичными для клеток моноцитарно-макрофагального ряда и были обнаружены и охарактеризованы сравнительно недавно [41,47,135].

CD163 относится к сквенджер-рецепторам, которые объединяют комплекс гаптоглобин-гемоглобин, а также участвуют в адгезии макрофагов к активированному эндотелию и эритробластам и транспорте фолиевой кислоты [36,123].

Alahakoon, T.I. et al. в своей работе о патогенезе эклампсии и о внутриутробной задержки плода выявил закономерность, что в норме экспрессия CD163 моноцитами увеличивается со сроком беременности [31].

В результате своего исследования роли плацентарных макрофагов в течении и исходах беременности Ifra S. et al. получает следующие данные: при HELLP синдроме количество плацентарных макрофагов увеличивается, а при эклампсии – уменьшается [70].

Yao Y. et al. в своем клиническом обзоре приводит данные о том, что количество макрофагов CD68 и CD163 значительно уменьшалась в группе пациенток с эклампсией, увеличивалась в группах пациенток с преждевременными родами. Так же приводятся данные о том, что количество макрофагов CD68 выше в группе пациенток с повторным выкидышем, чем в группе пациенток с искусственным абортom, а так же CD68 клеток значительно больше у пациенток с самопроизвольным абортom по сравнению с нормальными беременными [128].

Gustafsson A. et al. провели исследование плацент после спонтанных и преждевременных родов. При биопсии плаценты оценивались маркеры воспаления CD68, CD163. Более высокая степень окрашивания плаценты при иммуногистохимии на CD163 отмечена после родов через естественные родовые пути, чем при кесаревом сечении в группе сверхранних преждевременных родов ( $p = 0,039$ ). Зафиксировано что степень воспаления в тканях плаценты влияла на продолжительность беременности, при этом большее количество CD68



положительных клеток было в группе недоношенных беременностей, чем доношенных ( $\rho$  Спирмена = -0,576,  $p < 0,001$ ). Количество CD163 положительных клеток превалировало в группах сверхранних и преждевременных родов, чем при доношенных беременностях ( $p < 0,001$ ) [66].

Reyes L et al. в своем многоцентровом исследовании приводят данные о маркерах воспаления CD68, CD163 при нормальной и атипично протекающей беременности. При неосложненной беременности экспрессия CD163 происходит равномерно во всех 3 триместрах беременности, в то время как интенсивность экспрессии CD68 достигает своего пика во втором триместре и снижается по мере прогрессирования срока беременности. Плотность CD68 в плацентарных тканях при хориоамнионите снижается. Основной гипотезой, объясняющей данный феномен является апоптоз плацентарных макрофагов [104].

Zulu MZ et al. проводят исследование влияния осложнений, возникших во время беременности, на регуляцию плацентарных макрофагов. Вследствие чего обнаружены следующие разногласия. В более ранних публикациях сообщалось, что при хориоамнионите происходит резкое снижение экспрессии CD68 [122], но более поздние публикации сообщают о том, что экспрессия CD68 клетками плаценты, осложненной хориоамнионитом, увеличивается [69,120]. Данные расхождения авторы исследования объясняют разночтениями в методике количественной оценки CD68 [134].

Mezouar S et al. в ходе собственных исследований подтверждают данные о том, что степень активации плацентарных макрофагов коррелирует со сроком беременности. И экспрессия CD163 клетками плаценты выше при хориоамнионите III степени, чем при хориоамнионите II степени [92] (таблица 2).

Таблица 2– Экспрессия CD163 и CD68 в тканях последов и плодных оболочках

| Состояния                            | Авторы          | Повышен уровень экспрессии |       | Снижен уровень экспрессии |       |
|--------------------------------------|-----------------|----------------------------|-------|---------------------------|-------|
|                                      |                 | CD68                       | CD163 | CD68                      | CD163 |
| С увеличением срока беременности     | Alahakoon, T.I. |                            | +     |                           |       |
| HELLP синдром                        | Ifra S.         | +                          | +     |                           |       |
| Эклампсия                            | Yao Y.          |                            |       | +                         | +     |
| Преждевременные роды                 | Yao Y.          | +                          | +     |                           |       |
| Привычное невынашивание              | Yao Y.          | +                          |       |                           |       |
| Самопроизвольный выкидыш             | Yao Y.          | +                          |       |                           |       |
| Роды через естественные родовые пути | Gustafsson A.   |                            | +     |                           |       |
| Свехранние и преждевременные роды    | Gustafsson A.   | +                          | +     |                           |       |
| Второй триместр беременности         | Reyes L         | +                          |       |                           |       |
| В сроках беременности >28 недель     | Reyes L         |                            |       | +                         |       |
| Хориоамнионит                        | Reyes L         |                            |       | +                         |       |
| Хориоамнионит                        | Zulu MZ         |                            |       | +                         |       |
| Хориоамнионит                        | Hung TH         | +                          |       |                           |       |
| Хориоамнионит                        | Mezouar S       |                            | +     |                           |       |

Исследования по экспрессии CD 68 и CD 163 в тканях плацент и плодных оболочек у пациенток перенесших ЛКПА при монохориальном многоплодии ранее не проводилось.

## Резюме

Перинатальные исходы при монохориальном многоплодии продолжают оставаться одной из значимых проблем современного акушерства. Возможности фетальной хирургии позволяют значительно пролонгировать беременность и родоразрешать пациенток в оптимальные сроки. Несмотря на многочисленные исследования и существующие клинические рекомендации по ведению многоплодной беременности, СФФТ остается грозным осложнением, сопровождающимся высокой перинатальной смертностью и инвалидизацией новорожденных.

Актуальным является изучение клинико-анамнестических предикторов неблагоприятных исходов фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов, более глубокий анализ изменений микробиоты влагалища, с определением роли условно-патогенной флоры, локального иммунитета. Полученные данные позволят разработать прогноз развития неблагоприятных исходов при СФФТ, и оптимизировать алгоритм обследования и наблюдения пациенток с монохориальной двойней.

### Публикации по данной главе диссертации.

1. Поспелова, Я.Ю. 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.-№4. – С. 22-28.
2. Маркова, Т.В. Современные представления о синдроме анемии-полицитемии при монохориальном многоплодии (TAPS):обзор литературы / Т.В. Маркова, Н.В. Косовцова, Е.С. Куклин, М.В.Павличенко, Я.Ю. Поспелова //Акушерство и гинекология.-2019.- №7.- С. 24-29.
3. Павличенко, М.В. Перинатальные исходы при сочетании синдрома фето-фетальной трансфузии и синдрома селективной задержки роста плода у

монохориальных близнецов/ М.В. Павличенко, Н.В. Косовцова, Я.Ю. Пospelова//  
Педиатрия и неонатология» Пермский медицинский журнал. — 2019. — №6. —  
С. 19–26.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Научно-исследовательская работа проведена на базе ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ в 2018-2022 гг. РФ (директор – профессор, доцент, Мальгина Г.Б.). В работе с пациентками были соблюдены этические принципы, представляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 года), «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 19.06.2003г., № 266, Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005). Каждая пациентка, входившая в исследование и удовлетворяющая его условиям, была ознакомлена с целью и дизайном работы. Информированные согласия на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати были получены. План исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ НИИ ОММ Минздрава России (выписки из протоколов локального этического комитета № 6 от 17.10.2012г, № 8 от 20.12.2012г, № 5 от 10.10.2012г)

В исследование были включены 90 пациенток с монохориальной диамниотической двойней, 90 последов, 146 новорожденных.

Исходно пациентки были разделены на две группы (рисунок 9).

**Основная группа:** 60 пациенток с монохориальной диамниотической двойней с внутриутробной коррекцией (ЛКПА) синдрома фето-фетальной трансфузии II-IV стадии, новорожденные-реципиенты (n=50), новорожденные-доноры (n=36) и последы (n=60).

Основная группа подразделена на 2 подгруппы:

- 1 подгруппа – 50 беременных с благоприятным исходом ЛКПА
- 2 подгруппа – 10 беременных с неблагоприятным исходом ЛКПА

1 подгруппа подразделена на 2 подгруппы:

- Подгруппа с ПРПО (n=21)
- Подгруппа без ПРПО (n=39)

Группа сравнения: 30 пациенток с монохориальной диамниотической двойней, беременность которых протекала без развития синдромом фето – фетальной трансфузии, их новорожденные (n=60) и последы (n=30)

\*Благоприятный исход – рождение двух или одного ребенка.

\*\*Неблагоприятный исход – антенатальная гибель плодов, рождение глубоконедоношенных детей с экстремально низкой массой тела и/или выраженной инвалидизацией

### **Критерии включения:**

Основная группа:

- Пациентки с монохориальной диамниотической двойней с синдромом фето – фетальной трансфузии (синдром олигурии-полиурии) II - IV по Quintero R .A., после селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.

Группа сравнения:

- Пациентки с монохориальной диамниотической двойней, беременность которых протекала без развития синдромом фето – фетальной трансфузии.

### **Критерии невключения в исследование:**

- Монохориальные моноамниотические двойни.
- Дихориальные диамниотические двойни.
- Супермногоплодная беременность.
- Монохориальная диамниотическая беременность, осложнившаяся синдромом трансфузии с анемией-полицитемией у плодов.
- Монохориальные диамниотические двойни с СФФТ I стадии по Quintero R.A.
- Тяжелая экстрагенитальная патология.
- Тяжелая преэклампсия, эклампсия, HELLP – синдром.
- Миома матки больших размеров и узловатая форма эндометриоза.

- Инфекция В-20, гепатит В, гепатит С.
- Беременности с подтвержденными врожденными пороками развития одного или обоих плодов

**Методология исследования:** сплошное проспективное, когортное, сравнительное исследование.

## Дизайн исследования

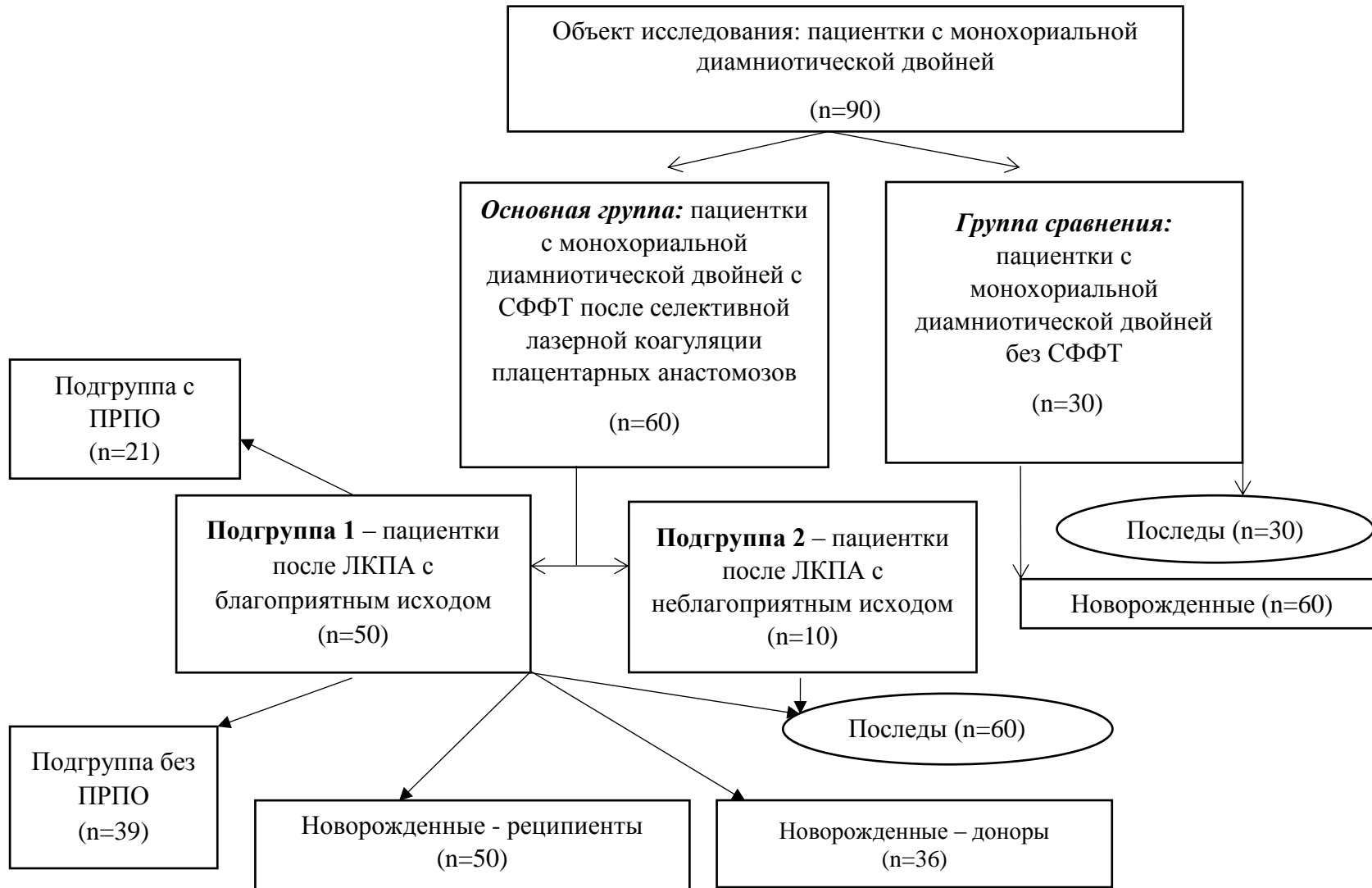


Рисунок 9- Дизайн исследования



## 2.2. Клиническая характеристика исследуемых групп

Средний возраст пациенток по группам исследования статистически не отличался и составлял в основной группе – 29,1±5,2 лет, против 28,7±5,4 лет в группе сравнения ( $p>0,05$ ).

Анализ соматического анамнеза обследуемого контингента показал, что хронические заболевания внутренних органов у пациенток обеих групп встречались с одинаковой частотой и достоверно не различались ( $p>0,05$ ) (таблица 3).

Таблица 3- Структура соматической патологии пациенток основной и группы сравнения

| Класс заболевания по МКБ   | Основная группа (n=60) |      | Группа сравнения (n=30) |      | Уровень значимости (p)                               |
|--|------------------------|------|-------------------------|------|--|
|  | Абс.                   | %    | Абс.                    | %    |  |
| Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ | 5                      | 8,3  | 3                       | 10,0 | $p=0,99$ ; $\chi^2=0,06$<br>ОШ=1,2(95%ДИ 0,27;5,36)  |
| Класс IX. Болезни системы кровообращения   | 8                      | 13,3 | 6                       | 20,0 | $p=0,55$ ; $\chi^2=0,49$<br>ОШ=1,5(95%ДИ 0,48;4,72)  |
| Класс XI. Болезни органов пищеварения  | 7                      | 11,6 | 4                       | 13,3 | $p=0,99$ ; $\chi^2=0,04$<br>ОШ=1,14(95%ДИ 0,31;4,21) |
| Класс XIV. Болезни мочеполовой системы   | 16                     | 26,6 | 3                       | 10,0 | $p=0,17$ ; $\chi^2=2,29$<br>ОШ=0,38(95%ДИ 0,1;1,39)  |
| Класс X. Болезни органов дыхания   | 12                     | 20,0 | 1                       | 3,3  | $p=0,10$ ; $\chi^2=3,55$<br>ОШ=0,17(95%ДИ 0,02;1,34) |

В структуре гинекологических болезней (миома матки, полип эндометрия, кисты яичников, заболевания шейки матки) в основной группе и группе сравнения статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ). Бесплодие различного генеза (первичное и вторичное) встречалось у пациенток основной группы в 10,0% (6) случаев, а в группе сравнения в 13,3% (4) случаев ( $p>0,05$ ) (таблица 4).

Таблица 4– Гинекологические заболевания у пациенток основной группы и группы сравнения

| Параметры                  | Основная группа<br>(n=60) |      | Группа сравнения<br>(n=30) |      | Уровень<br>значимости (p)                        |
|----------------------------|---------------------------|------|----------------------------|------|--|
|                            | Абс.                      | %    | Абс.                       | %    |  |
| Миома матки                | 1                         | 1,6  | 1                          | 3,3  | p=0,66; $\chi^2=0,24$<br>ОШ=2(95%ДИ 0,12;33,1)   |
| Полип эндометрия           | 1                         | 1,6  | 1                          | 3,3  | p=0,66; $\chi^2=0,24$<br>ОШ=2(95%ДИ 0,12;33,1)   |
| Кисты яичников             | 3                         | 5,0  | 3                          | 10,0 | p=0,41; $\chi^2=0,24$<br>ОШ=2(95%ДИ 0,12;33,1)   |
| Заболевание шейки<br>матки | 2                         | 3,3  | 4                          | 13,3 | p=0,18; $\chi^2=2,87$<br>ОШ=4(95%ДИ 0,69;23,0)   |
| Бесплодие                  | 6                         | 10,0 | 4                          | 13,3 | p=0,73; $\chi^2=0,18$<br>ОШ=1,3(95%ДИ 0,35;5,09) |

В структуре акушерского анамнеза обследованных женщин в основной группе количество первородящих составило 35,0% (21), в группе сравнения - 23,3% (7); количество повторнородящих в основной группе - 25,0% (39), в группе сравнения 76,3% (23) ( $p>0,05$ ), (таблица 5). Женщины, имевшие в анамнезе 3 и более родов, в основной группе встречались в 1,6% (1), а в группе сравнения в 10,0% (3) случаях ( $p>0,05$ ).

Статистически значимых различий по частоте встречаемости искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей, регрессирующих и внематочных беременностей, среди пациенток основной группы и группы сравнения не выявлено ( $p>0,05$ ).

Пациентки с рубцом на матке встречались чаще в основной группе 13,3% (8), чем в группе сравнения 6,6% (2), но достоверных различий не выявлено ( $p>0,05$ ), (таблица 5).

Таблица 5 - Структура акушерского анамнеза пациенток основной группы и группы сравнения

| Акушерский анамнез                          | Основная группа<br>(n=60) |      | Группа сравнения<br>(n=30) |      | Уровень значимости (p)                            |
|---|---------------------------|------|----------------------------|------|---|
|   | Абс.                      | %    | Абс.                       | %    |   |
| Первородящие                                | 21                        | 35   | 7                          | 23,3 | p=0,48; $\chi^2=0,69$<br>ОШ=0,67(95%ДИ 0,25;1,74) |
| Повторнородящие                             | 39                        | 25   | 23                         | 76,3 | p=0,72; $\chi^2=0,23$<br>ОШ=1,12(95%ДИ 0,6;2,32)  |
| Многорожавшие<br>(более 3 родов в анамнезе) | 1                         | 1,6  | 3                          | 10,0 | p=0,12; $\chi^2=2,92$<br>ОШ=6(95%ДИ 0,6;60,16)    |
| Артифициальный аборт                        | 19                        | 31,6 | 15                         | 50,0 | p=0,27; $\chi^2=1,24$<br>ОШ=1,58(95%ДИ 0,7;3,54)  |
| Рубец на матке от операции кесарево сечение | 8                         | 13,3 | 2                          | 6,6  | p=0,36; $\chi^2=0,74$<br>ОШ=0,5(95%ДИ 0,1;2,5)    |
| Самопроизвольный выкидыш                    | 2                         | 3,3  | 2                          | 6,6  | p=0,52; $\chi^2=0,47$<br>ОШ=2(95%ДИ 0,27;14,9)    |
| Регрессирующая беременность                 | 7                         | 11,6 | 1                          |      | p=0,42; $\chi^2=0,29$<br>ОШ=0,29(95%ДИ 0,03;2,43) |
| Внематочная беременность                    | 5                         | 8,3  | -                          | -    | p=0,17; $\chi^2=2,44$                             |

Угроза прерывания беременности с формированием истмико-цервикальной недостаточности наблюдалась в 5,2 раза чаще у пациенток с СФФТ и составила 43,3% (26) случаев по сравнению с пациентками группы сравнения 16,6% (5), но статистически значимой разницы не выявлено ( $p>0,05$ ).

### 2.3. Методы исследования

Все пациентки проходили полное клиничко-лабораторное обследование, предусмотренное приказом Министерства здравоохранения РФ №572н и №1130н.

Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами объемов обследования в акушерстве и

рекомендациями по лабораторной диагностике. Применялись ультразвуковые, морфологические, иммуногистохимические и статистические методы исследованиями.

### **2.3.1. Методы диагностики генитальных инфекций**

Молекулярно-биологические исследования проводились методом ПЦР с амплификацией и детекцией результатов в режиме реального времени с использованием реагентов «Фемофлор-16» (ООО «ДНК-Технология») на приборе IQ5 Multicolor Real-Time PCR Detection System фирмы BIO-RAD (США).

Для выделения нуклеиновых кислот из клинического материала использовали комплект реагентов «ПРОБА-НК-ПЛЮС» (ООО «ДНК-Технология»).

При помощи специализированного программного обеспечения рассчитывали количество, в геном-эквивалентах/мл (гэ/мл), общей бактериальной массы (ОБМ), лактобацилл и различных групп условно-патогенных микроорганизмов (факультативно - и облигатно-анаэробных микроорганизмов, микоплазм и дрожжеподобных грибов), долю нормофлоры, факультативно-анаэробных микроорганизмов и анаэробных микроорганизмов среди всех выявленных бактерий. Результаты количественного исследования микрофлоры влагалища выдавались в виде бланка с указанием полученных данных и референсных значений для каждой группы микроорганизмов (рисунок 15).

### **2.3.2. Иммунологические методы исследования**

Для определения провоспалительных цитокинов (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) во влагалищном отделяемом использовали метод иммуноферментного анализа на тест – системах «Invitrogen» (Австрия) с детекцией на универсальном анализаторе Wallac 1420 (VICTORIA2) Wallac Oy/Perkin Elmer Life Sciences (Финляндия).

### 2.3.3. Методы ультразвуковой диагностики

Ультразвуковые исследования проводились на аппарате «Voluson E8» (GE, США) с применением конвексного датчика C 1-8-D XDclear Convex Array Probe (2-5 МГц) и полостного RIC5-9-D Volume Endocavitary Probe (4-9 МГц), регистрационный номер ФСЗ 2008/02741. Исследовалась биометрия плода, состояние плаценты, ее расположение, количество околоплодных вод у плодов, целостность межблизнецовой перегородки, места прикрепления пуповин обоих плодов в плаценту и расстояние между ними, проводилась цервикометрия.

Фетометрию плодов проводили, в соответствии с приказом № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей».

Допплерография проводилась в импульсном режиме с соблюдением принципов ALARA (as low as reasonably achievable). Допплерометрические измерения проводились в импульсном режиме и с цветовым картированием в режиме энергетического доплера. Для оценки маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока регистрировали кривые скорости кровотока в маточных артериях, артерии пуповины по общепринятой методике. При качественной оценке кривых скоростей кровотока использовались угол независимый показатель: индекс резистентности. С целью получения более точных данных измерений, доплерометрию проводили в 2-х и более кардиоциклах. Проводили оценку пиковой скорости в СМА у плодов.

Стадия СФФТ определялась на основании классификации Quintero R.A.

- I стадия: олиго-полигидроамнион, мочевого пузыря у плода-донора визуализируется.
- II стадия: олиго-полигидроамнион, мочевого пузыря у плода - донора не визуализируется.
- III стадия: изменение кровотоков при доплеровском исследовании сосудов у плодов: отсутствие конечного диастолического потока в пупочной

артерии у плода-донора, пульсирующий венозный поток в пупочной вене плода-реципиента.

- IV стадия: выраженная водянка плода-реципиента.
- V стадия: гибель одного или обоих плодов.

Измерение ВИР использовалось в каждом наблюдении в качестве дополнительного критерия оценки стадии СФФТ. Для измерения показателя выводился четырехкамерный срез сердца, пробный объем устанавливали непосредственно под створками митрального клапана. ВИР определяли как интервал между артефактом закрытия аортального клапана и моментом появления ранней (Е) волны диастолического наполнения левого желудочка.

Длительность кардиоинтервалов вычисляли как расстояние между началом двух соседних Е волн трансмитрального кровотока. Для точности измерения ВИР определяли в 3-х кардиоциклах, вычисляя среднее значение. Погрешность измерения составляла не более 4 мс. (рисунок 10).

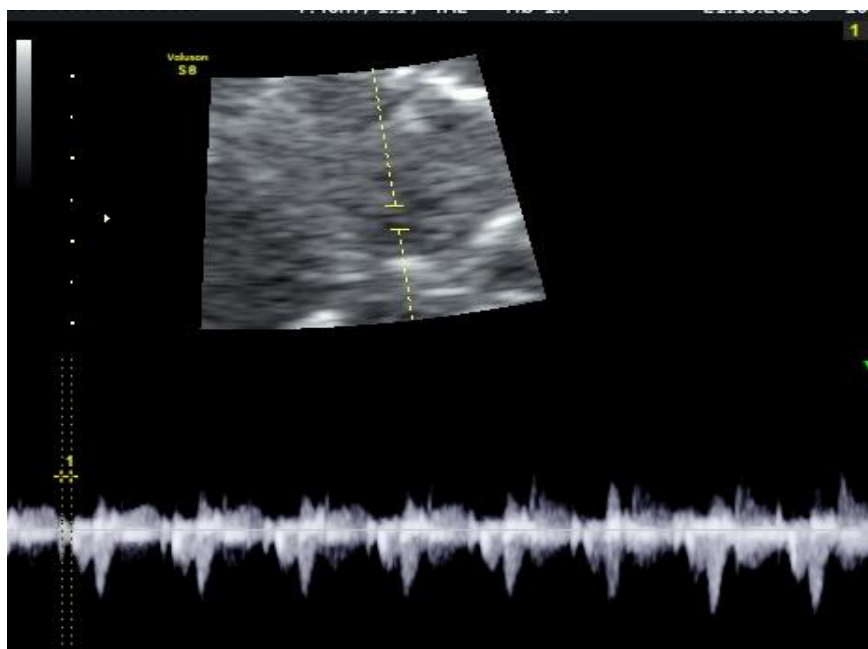


Рисунок 10 – Измерение времени изоволюмического расслабления (ВИР)

### **2.3.4. Техника фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов**

При госпитализации пациентки в стационар проводилось клиничко-лабораторное исследование с обязательным забором материала из цервикального канала и задней стенки влагалища для бактериологического исследования и оценки локального иммунитета, так же проводилось УЗИ с доплерометрией. При постановке диагноза проводили федеральный пренатальный консилиум с целью определения показаний для хирургической коррекции СФФТ, выбора способа внутриутробной коррекции СФФТ. С пациенткой проводилась разъяснительная беседа, оформлялось информированное согласие.

Фетоскопическая селективная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов производилась при СФФТ II-IV стадии, в сроке беременности от 16 до 26 недель, согласно общемировым рекомендациям.

Для проведения внутриутробной коррекции СФФТ использовали оборудование:

I. Эндоскопическая стойка фирмы «KARL STORZ».

II. Набор для трансабдоминальной эмбриоскопии и фетоскопии фирмы «KARL STORZ» (Германия) - используется до 17-18 нед беременности.

1. Миниатюрная оптика прямого видения, полужесткая, окулярная часть отделена от фетоскопа, со встроенным стекловолоконным световодом с одним поворотным и одним жестким замком LUER, со встроенным стекловолоконным световодом. Технические характеристики: направление взгляда: 0°; апертурный угол: 70°; рабочая длина: 20см; наружный диаметр 1 мм

2. Пункционная игла d 0,6 мм, длина 26,5см, для одноразового использования.

3. Операционный тубус, прямой, 6,5 Шр., с двумя обтюраторами, с рабочим каналом для лазерных зондов с диаметром сердцевины 600 микрон или для пункционной иглы, с двумя переходниками с замком LUER, используется с миниатюрной оптикой прямого видения.

Набор для трансабдоминальной фетоскопии фирмы «KARL STORZ» (Германия) - используется после 18-19 нед беременности.

4. Миниатюрная оптика прямого видения, полужесткая, автоклавируемая, со встроенным стекловолоконным световодом (для прямого операционного тубуса 7 Шр). Технические характеристики: направление взгляда  $0^\circ$ ; апертурный угол  $90^\circ$ ; рабочая длина 30,6 см; наружный диаметр 1,2 мм.

5. Миниатюрная оптика прямого видения, полужесткая, автоклавируемая, окулярная часть отделена от фетоскопа, со встроенным стекловолоконным световодом (для операционного тубуса 9 Шр с пирамидальным обтюратором). Технические характеристики: направление взгляда  $0^\circ$ ; апертурный угол  $95^\circ$ ; рабочая длина 30 см; наружный диаметр 2 мм

6. Операционный тубус, прямой, 7 Шр., с двумя обтюраторами, с рабочим каналом размером 1 мм, с одним краном и одним переходником с замком LUER, используется с миниатюрной оптикой прямого видения.

7. Операционный тубус, загнутый, 7 Шр., с двумя обтюраторами, с рабочим каналом размером 1 мм, с одним краном и одним переходником с замком LUER, используется с миниатюрной оптикой прямого видения.

8. Оптика НОРKINSII прямого видения, полужесткая, автоклавируемая, со встроенным стекловолоконным световодом ( для операционного тубуса 9 Шр с пирамидальным обтюратором). Технические характеристики: рабочая длина 26 см; наружный диаметр 2 мм.

9. Операционный тубус, загнутый, 9 Шр., с пирамидальным обтюратором, с рабочим каналом для лазерных зондов с диаметром сердцевины 600 микрон, с одним краном и одним переходником с замком LUER, используется оптикой НОРKINSII прямого видения.

III. Лазер Dornier Medilas Fibertom 8100, Германия, (регистрационный номер 8129-Гот 22.03.2007 г.) - представляет собой неодимовый лазер мощностью до 100 Вт и длиной волны 1064 нм. Данная универсальная система идеально подходит для широкого диапазона хирургических процедур, включая



бесконтактную или внутритканевую коагуляцию, бескровную вапоризацию и точное рассечение тканей.

### III. Лазерное волокно

Medilas Fibertom 8100 может работать в различных режимах и содержит уникальные средства обеспечения безопасности, включая систему защиты световода (LPS). Система защиты световода (LPS) прекращает подачу энергии к кончику волокна в случае перегрева. Это предотвращает разрушение наконечника инструмента от перегрева внутри корпуса и снижает риск повреждения тканей. Используются лазерные зонды с диаметром сердцевины 400 микрон.

Под УЗ-навигацией через все слои передней брюшной стенки вне зоны прикрепления плаценты, по средствам прямого или изогнутого фетоскопа диаметром 3,9 мм со стилетами, осуществлялся доступ в амниотическую полость плода - реципиента. В случаях, когда плацента располагалась по передней стенки матки, использовали изогнутый фетоскоп, а при локализации плаценты по задней стенки матки применяли прямой фетоскоп.

Коагуляция плацентарных анастомозов производилась с использованием хирургического неодимового полупроводника ИАГ - лазер «Dornier Medilia fiberto 8100» 1 mWt, с мощностью до 100 Вт и длиной волны 1064 нм.

При проникновении в амниотическую полость плода-реципиента оценивали расположение плодов, места прикрепления пуповин в плаценту, целостность межплодовой мембраны и ее расположение, прослеживали ход сосудов от плацентарных сетей обоих плодов, определяя участки анастомозирования. Дифференцировали анастомозы на: артерио-артериальный, артерио-венозный, вено-венозный, оценивали диаметр сосудов и количество анастомозирующих сосудов.

Дополнительно для удобства оценки анастомозов нами были выделены 4 основных типа сосудистого рисунка плацент, в основе которых легли следующие критерии (рисунок 11,12,13,14):

- «тип А» – один крупный АВ анастомоз,

- «тип В» – два и более крупных АВ анастомоза,
- «тип С» - один крупный АА анастомоз,
- «тип D» – все анастомозы небольшого диаметра.

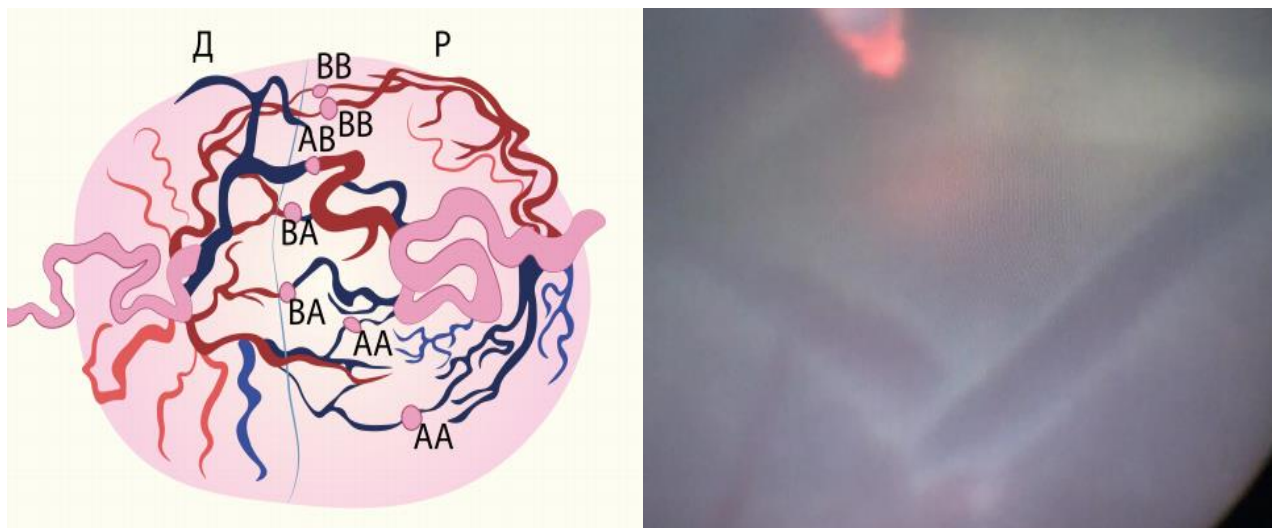


Рисунок 11 – Тип А: один крупный АВ анастомоз

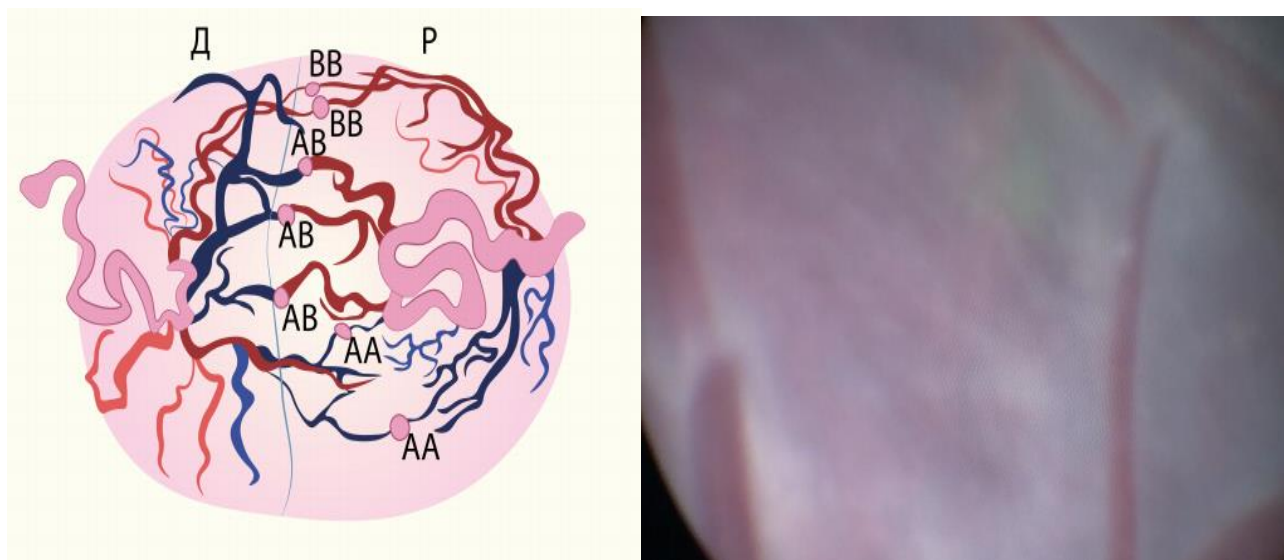


Рисунок 12 – Тип В: два и более крупных АВ анастомоза

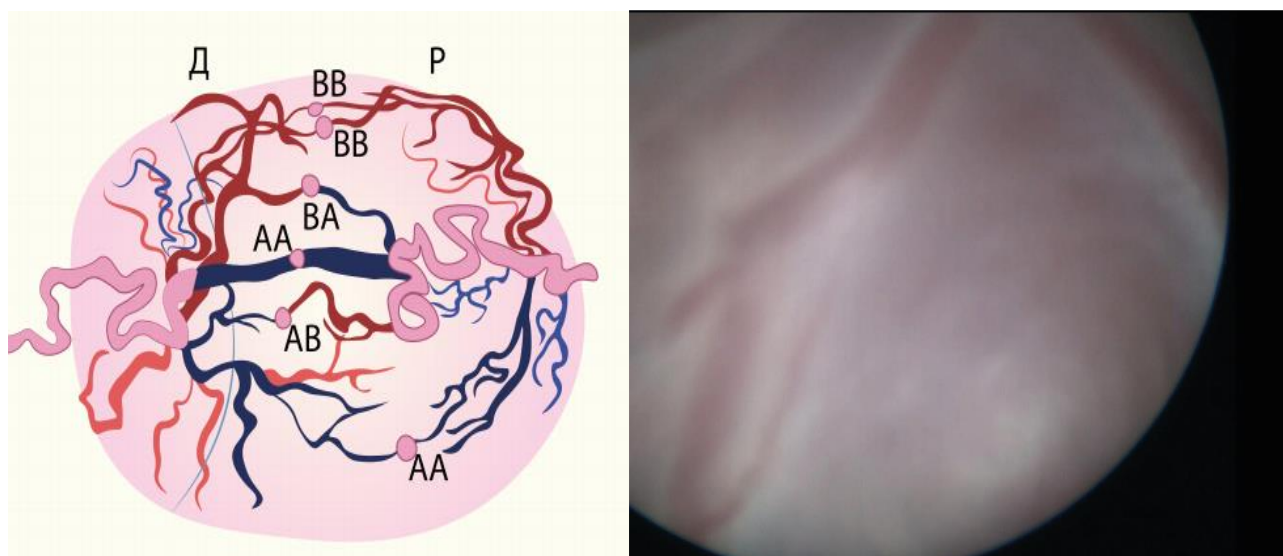


Рисунок 13 – Тип С: один крупный АА анастомоз

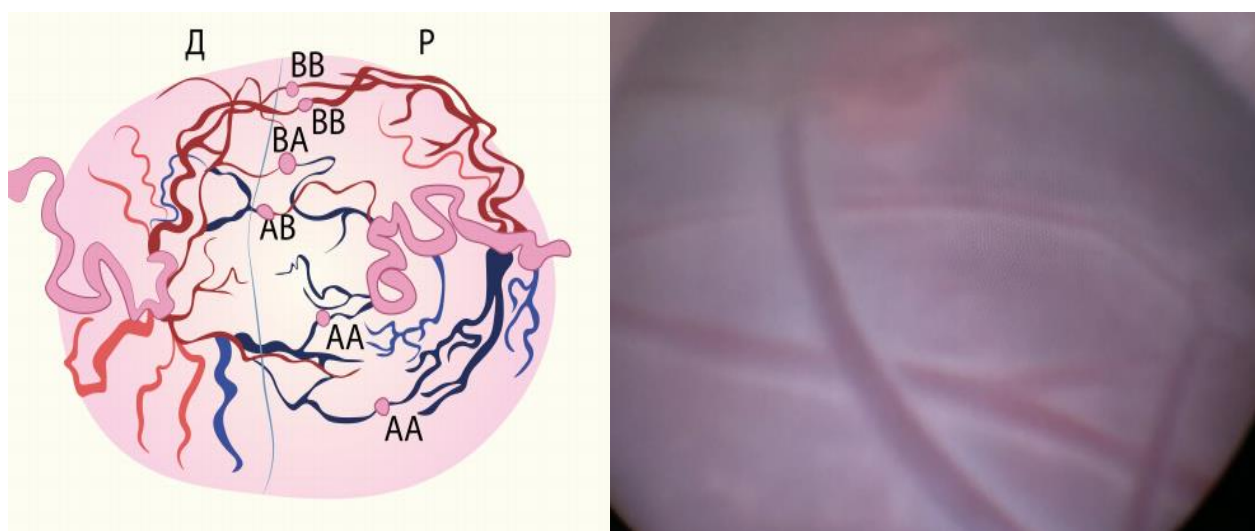


Рисунок 14 – Тип D: все анастомозы небольшого диаметра

Показания к операции у пациенток основной группы:

1. СФФТ II-IV стадии по Quintero.
2. Срок беременности с 16 по 26 нед беременности.

Противопоказания к оперативному вмешательству

1. Острые воспалительные заболевания любой локализации.
2. Хронические заболевания в стадии обострения.
3. Угроза прерывания беременности.
4. Истмико-цервикальная недостаточность.

На дооперационном этапе всем пациенткам с признаками ИЦН был установлен акушерский пессарий. Пациенткам, с умеренным или выраженным дисбиозом влагалища, проводилась терапия с учетом чувствительности выявленных патогенных и условно патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. При наличии соматических заболеваний в острой стадии либо хронической соматической патологии в стадии обострения, пациенткам проводилась консультация смежных специалистов.

Фетоскопическая лазерная коррекция СФФТ производилась в условиях эндоскопической операционной под ультразвуковой навигацией, с использованием эндотрахеального наркоза. С целью токолитической терапии производилась инфузия раствора Гексопреналина. По окончании фетоскопии проводилось ультразвуковое исследование с оценкой целостности межблизнецовой мембраны, вертикальных карманов околоплодных вод у родов, наличие визуализации мочевых пузырей. В режиме доплерометрии производилась запись IR в артериях пуповины обоих плодов и частота сердечных сокращений. На 1-е, 3-е, 7-е сутки после операции пациенткам проводилось УЗИ с доплерометрией.

### **2.3.5. Макроскопическое и микроскопическое исследование последа**

Исследование последа осуществлялось в несколько этапов: макроскопическое и микроскопическое. Первый этап включал в себя послеродовую оценку состояния плаценты на основании методологических стандартов, органомерических ориентиров и макродиагностических критериев. На данном этапе оценивали следующее: масса плаценты, материнская поверхность, оболочки и их целостность, межблизнецовая мембрана, пуповины и местах прикрепления пуповин в плаценту, выраженные признаки воспалительные изменения плодных оболочек и пуповин.

Обязательным, при макроскопическом исследовании плацент обеих групп, являлось: оценка наличия анастомозов (артерио-артериальные, артерио-венозные, вено-венозные).

На втором этапе проводка гистологического материала делалась вручную по стандартной методике. Производили забор кусочков плаценты и плодные оболочки. Размеры вырезанных кусочков составлял 1,5-2 см<sup>2</sup>. После проводки по стандартной методике кусочки помещали в парафин с использованием станции для заливки биологических тканей парафином Thermo EC (Великобритания). После микротомии проводилось окрашивание материала гематоксилином и эозином в аппарате для окраски гистологических срезов и мазков HMS 70 (Германия).

Макроскопическое и микроскопическое исследование плацент и плодных оболочек проводилось с морфометрическим измерением количества и толщины синцитиокапиллярных мембран при увеличении  $\times 400$ .

Определяли ряд патологических изменений ткани последа, характерных для материнской мальперфузии (центральные ишемические инфаркты, децидуальная васкулопатия, гипоплазия дистальных отделов ворсин), плодных стромально-сосудистых поражений (васкулопатия сосудов створчатых ворсин, патологическая незрелость ворсин, диссоциированное развитие котиледонов), компенсаторно-приспособительных и иммунопатологических процессов (массивные отложения фибриноида, лимфоплазмочитарный децидуит). Определяли признаки острого и хронического хориоамнионита в последах и плодных оболочках согласно международной классификации Amsterdam Placenta Working Group.

### **2.3.6. Иммуногистохимические методы исследования**

Для иммуногистохимического исследования (ИГХ) использовался двухэтапный стрептавидин-биотин-пероксидазный метод с демаскировкой

антигена и применением стандартных наборов моноклональных и поликлональных антител фирмы «Bond RTU Primary» США с использованием иммуногистостейнера закрытого типа Bond – maX (Leica, Германия). Проявление реакции осуществлялось системой визуализации «Dako Cytomation» (Дания). Для визуализации первичных антител использовали безбиотиновую систему детекции Super Sensitive Polymer – HPR Detection System (Biogenex США).

Для иммуногистохимического исследования использовали серийные парафиновые срезы.

Оценку экспрессии CD 68+ и CD163 проводили с учетом количества клеток, имеющих мембранное окрашивание при оценке не менее 10 полей зрения. Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли при оптимальном увеличении на микроскопе Axioplan 2 («CarlZeissJena», Germany) с использованием цифровой фотокамеры («CarlZeissJena», Germany). Количественный анализ позитивных CD163+, CD68+ клеток выполняли с использованием программного обеспечения ImageJ 1.50d (Java– based, США).

На первом этапе измерение иммунореактивности проводилось с использованием цветового пространства Lab \* (яркость [L] и двух цветовых каналов желто – синий и красно – зеленый). Белые области, лишённые ткани исключались в канале яркости, тогда как синие области исключались каналом цветового регулирования. Результирующий коричневый сигнал затем располагался между красным и желтым. Далее изображение переводилось в 8 битный размер и проводилось удаление фонового шума и разделение границ клеток, затем с помощью команды Analyze → Analyze particles проводился подсчет клеток на поле зрения.

### **2.3.7. Методы статистической обработки данных**

Статистическую обработку материала проводили при помощи пакета программ «STATISTICA 10.0». Проверку нормальности распределения признаков осуществляли с использованием критерия Хи-квадрат. При анализе

количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрические методы – критерий Краскела-Уоллиса, затем переходили к попарным сравнениям с использованием критерия Манна-Уитни, данные представляли в виде медианы (Me), верхнего (Q1) и нижнего (Q3) квартилей. Качественные показатели сравнивали с использованием критерия хи-квадрат. Для оценки зависимости между количественными переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена, между качественными и количественными переменными – коэффициент корреляции Кендалл-тау. Для оценки корреляционных взаимосвязей уровень значимости  $p$  принимали за 0,05. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов Odds Ratio (OR).

Данные об общем количестве выполненных исследований приведены в таблице (таблица 6).

Таблица 6 – Общее количество выполненных исследований

| Вид исследования                            | Количество исследований |
|---|-------------------------|
| Общеклинический ОАК                         | 180                     |
| Биохимический анализ крови                  | 180                     |
| Бактериальный посев из цервикального канала | 90                      |
| Фемофлор 16                                 | 90                      |
| IFN- $\gamma$ во влажных смывах             | 90                      |
| IFN- $\alpha$ во влажных смывах             | 90                      |
| Иммуногистохимическое исследование CD 68    | 90                      |
| Иммуногистохимическое исследование CD 163   | 90                      |
| УЗИ с доплерометрией                        | 2520                    |
| Бактериальный посев околоплодных вод        | 90                      |
| Морфологическое исследование плацент        | 90                      |

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Настоящая глава посвящена изучению клинических, акушерско-гинекологических, ультразвуковых, фетоскопических и микробиологических особенностей и их влиянием на исход лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у пациенток с монохориальной диамниотической двойней с синдромом фето-фетальной трансфузии II -IV стадии.

### **3.1. Сравнительная характеристика показателей ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса у беременных основной группы и группы сравнения**

Диссоциация в массах плодов была значительно выше у пациенток основной группы 25,2%, по сравнению с диссоциацией масс плодов у пациенток группы сравнения 6,1% ( $p < 0,001$ ).

В 100,0% случаев отсутствовала визуализация мочевого пузыря у плода-донора в основной группе, что характерно для II-IV стадий СФФТ. Средние показатели размера мочевых пузырей у плодов-реципиентов в основной группе составили  $9,0 \pm 2,0$  см, что статистически значимо превышало средний размер мочевых пузырей у плодов группы сравнения –  $5,0 \pm 1,0$  см, ( $p = 0,03$ ).

ВИР плодов-реципиентов составляло Me 49,0 (44,0;53,0) м/с, плода-донора Me 40,0 (31,2;41,7) м/с, в основной группе, а в группе сравнения ВИР плодов составили Me 36,0 (36,0;40,0) м/с и Me 39,0 (33,0;40,0) м/с. Разница ВИР между плодами основной группы составляло 9 м/с, а в группе сравнения 3 м/с. Таким образом, время изоволюмического расслабления у плодов-реципиентов при СФФТ повышается.

Разница  $\Delta$ ВИР между плодом-реципиентом и плодом - донором у пациенток основной группы составила Me 12,0 (9,0;15,0) м/с, по сравнению с  $\Delta$ ВИР плодов у пациенток группы сравнения Me 4,0 (2,0;4,0) м/с, но статистическая значимость



не получена ( $p > 0,05$ ). Следовательно, в нашем исследовании не наблюдался синдром анемии – полицитемии в основной группе.

Нарушение кровообращения в артериях пуповины (нулевой кровотока в артериях пуповины) статистически значимо чаще регистрировался у плодов-доноров основной группы, по сравнению с показателями кровотока в артериях пуповины у плодов пациенток группы сравнения ( $p < 0,001$ ) (таблица 7).

Таблица 7 – Показатели доплерометрии у плодов пациенток I и II группы

| Показатели  | Основная группа<br>(n=60)<br>Me | Группа сравнения<br>(n=30)<br>Me | Уровень значимости (p)     |
|---|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| ВИР плода-реципиента, м/с                                   | 49,0 (44,0;53,0)                | 36,0 (36,0;40,0)                 | $p=6,26 \times 10^{15}$ *  |
| ВИР плода-донора, м/с                                       | 40,0 (31,2;41,7)                | 39,0 (33,0;40,0)                 | $p=0,70$                   |
| Разница $\Delta$ ВИР, м/с                                   | 13,0 (4,0;14,0)                 | 4,0 (2,0;4,0)                    | $p=1,14 \times 10^{10}$ *  |
| VpСМА плода-реципиента, см/с                                | 25,0 (22,0;31,7)                | 23,5 (20,0;26,3)                 | $p=0,01$ *                 |
| VpСМА плода-донора, см/с                                    | 24,0 (20,0;31,0)                | 24,1 (21,0;26,1)                 | $p=0,18$                   |
| IR правой маточной артерии                                  | 0,56 (0,50;0,60)                | 0,50 (0,45;0,60)                 | $p=0,14$                   |
| IR левой маточной артерии                                   | 0,57 (0,50;0,60)                | 0,54 (0,45;0,60)                 | $p=0,19$                   |
| IR пуповины плода-реципиента                                | 0,70 (0,68;0,73)                | 0,78 (0,76;0,80)                 | $p=0,15$                   |
| IR пуповины плода-донора                                    | -                               | 0,77(0,76;0,80)                  | $p=1,92 \times 10^{-11}$ * |
| Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$ |                                 |                                  |                            |

В ходе анализа гемодинамических показателей у плодов основной группы выявлены характерные для синдрома полиурии-олигурии II-IV стадии показатели: нарушение кровообращения в артериях пуповины (нулевой кровотока в артериях пуповины) и отмечалось значительное увеличение ВИР у плодов-реципиентов.

### 3.2. Особенности ангиоархитектоники плацент у монохориальных диамниотических двоен основной группы и группы сравнения

Верификация плацентарных анастомозов у пациенток основной группы производилась во время фетоскопии с дальнейшей их коагуляцией. В послеродовом периоде для оценки качества, проведенной ЛКПА, производилась наливка плацент раствором бриллиантовой зелени. Подсчет плацентарных анастомозов в последах пациенток группы сравнения производился в послеродовом периоде.

Общее количество анастомозов в плацентах пациенток с СФФТ в 9,9 раз больше количества анастомозов в последах пациенток группы сравнения ( $p < 0,001$ ). В плацентах пациенток основной группы достоверно чаще встречались АА, АВ и ВВ анастомозы по сравнению с последами пациенток группы сравнения. (таблица8).

Таблица 8 – Количество анастомозов в основной группе и группе сравнения

| Показатели  | Основная группа (n=60) |      | Группа сравнения (n=30) |      | Уровень значимости (p)   |
|---|------------------------|------|-------------------------|------|--|
|   | Абс.                   | %    | Абс.                    | %    |  |
| Анастомозы АА   | 339                    | 32,9 | 34                      | 24,4 | $p = 4,1 \times 10^{-11}^*$ ; $\chi^2 = 35,7$<br>ОШ=0,2 (95%ДИ 0,11;0,350) |
| Анастомозы АВ   | 574                    | 55,7 | 90                      | 64,7 | $p = 2,7 \times 10^{-15}^*$ ; $\chi^2 = 23,1$<br>ОШ=0,31(95%ДИ 0,19;0,51)  |
| Анастомозы ВВ   | 117                    | 11,4 | 15                      | 10,9 | $p = 3,5 \times 10^{-5}^*$ ; $\chi^2 = 15,98$<br>ОШ=0,26(95%ДИ 0,13;0,51)  |
| Общее количество анастомозов                                | 1030                   |      | 139                     |      | $p = 0,001^*$ ; $\chi^2 = 33,6$<br>ОШ=0,27(95%ДИ 0,17;0,43)                |
| Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$ |                        |      |                         |      |  |

Типы сосудистого рисунка «А», «В», «С» и «D» чаще регистрировались в последах пациенток основной группы, по сравнению с последами пациенток группы сравнения, но статистическая значимость получена не была ( $p>0,05$ ) (таблица 9).

Таблица 9 – Типы сосудистого рисунка плаценты основной группы и группы сравнения

| Показатели                                | Основная группа<br>(n=60) |      | Группа сравнения<br>(n=30) |      | Значимость (p)                                    |
|---|---------------------------|------|----------------------------|------|---|
|   | Абс.                      | %    | Абс.                       | %    |   |
| Тип А<br>(один крупный АВ анастомоз)      | 7                         | 11,6 | -                          | -    | p=0,09<br>$\chi^2=3,38$                           |
| Тип В (два и более крупных АВ анастомоза) | 21                        | 35,0 | 16                         | 53,3 | p=0,31; $\chi^2=1,11$<br>ОШ=1,52(95%ДИ 0,7;3,34)  |
| Тип С (один крупный АА анастомоз)         | 4                         | 6,7  | 2                          | 6,7  | p=0,1;<br>ОШ=1(95%ДИ 0,17;5,77)                   |
| Тип D (все анастомозы одного диаметра)    | 28                        | 46,7 | 12                         | 40,0 | p=0,83; $\chi^2=0,14$<br>ОШ=0,86(95%ДИ 0,38;1,92) |

Варианты прикрепления пуповин плода-реципиента и плода-донора: центральное-центральное 6,6% и краевое-краевое 10,0% статистически значимо реже встречались в последах пациенток основной группы, по сравнению с прикреплениями пуповин в последах пациенток группы сравнения: центральное-центральное 26,6% и краевое-краевое 33,3% ( $p<0,05$ ) (таблица 10).

Таблица 10- Варианты прикрепления пуповин в плаценту основной группы и группы сравнения

| Показатели  | Основная группа (n=60) |      | Группа сравнения (n=30) |      | Уровень значимости (p)                              |
|---|------------------------|------|-------------------------|------|---|
|   | Абс.                   | %    | Абс.                    | %    |   |
| Центральное-центральное                                 | 4                      | 6,6  | 8                       | 26,6 | p=0,05*; $\chi^2=5,03$<br>ОШ=4(95%ДИ 1,11;14,3)     |
| Краевое-оболочечное                                     | 13                     | 21,6 | 3                       | 10,0 | p =0,38; $\chi^2=1,35$<br>ОШ=0,46(95%ДИ 0,12;1,74)  |
| Центральное-оболочечное                                 | 15                     | 25,0 | 2                       | 6,6  | p =0,08; $\chi^2=3,17$<br>ОШ=0,27(95%ДИ 0,06;1,24)  |
| Краевое-краевое   | 6                      | 10,0 | 10                      | 33,3 | p =0,04*; $\chi^2=4,92$<br>ОШ=3,33(95%ДИ 1,11;10,0) |
| Краевое центральное -                                   | 21                     | 35,0 | 6                       | 20,0 | p =0,34; $\chi^2=1,2$<br>ОШ=0,57(95%ДИ 0,21;1,57)   |
| Оболочечное оболочечное -                               | 1                      | 1,8  | 1                       | 3,5  | p =0,99; $\chi^2=0,24$<br>ОШ=2(95%ДИ 0,12;33,1)     |
| Примечание: * различия статистически значимы при p<0,05 |                        |      |                         |      |   |

Таким образом, СФФТ характеризуется большим количеством анастомозов. Тип сосудистого рисунка «В» и «D» наиболее часто определялся в плацентах обеих исследуемых групп, но в плацентах пациенток с синдромом трансфузии сосудистый рисунок тип «В» и «D» регистрировался в 1,3 и 2,3 раза чаще. Варианты прикрепления пуповин: центральное-оболочечное в 7,5 раз и краевое-краевое в 3,5 раза чаще диагностированы в группе с СФФТ. Из чего следует вывод, что синдром трансфузии формируется у монохориальных двоен со следующими особенностями ангиоархитектоники плаценты: большое количество артерио-венозных анастомозов магистрального типа либо большого количества артерио-венозных анастомозов одного диаметра в сочетании с вариантами прикрепления пуповин: центральное-оболочечное и краевое-краевое.

### 3.3. Особенности микробиоты и местного иммунитета влагалища у монохориальных диамниотических двоен основной группы и группы сравнения

Для оценки влияния состояния микробиоты влагалища и состояния местного иммунитета на исход лазерной коагуляции плацентарных анастомозов всем пациенткам исследуемых групп проводили тест «Фемофлор 16», бактериальный посев отделяемого цервикального канала, а так же определяли концентрацию INF- $\alpha$  и INF- $\gamma$  в смывах влагалища в дооперационном периоде.

Анализируя полученные показатели микробиоценоза влагалища пациенток основной группы и группы сравнения с помощью стандартного набора «Фемофлор 16» были выявлены следующие особенности. У 78,4 % пациенток основной группы количество *Lactobacillus spp.* соответствовало диагностической норме (80-100% от общей бактериальной массы), у 21,6% пациенток количество *Lactobacillus spp.* было снижено и соответствовало: картине выраженного дисбиоза у 30,8% пациенток (*Lactobacillus spp.* 20-0% от общей бактериальной массы) и умеренного дисбиоза у 69,2% пациенток (*Lactobacillus spp.* 80-20% от общей бактериальной массы). У пациенток группы сравнения количество *Lactobacillus spp.* соответствовало картине нормоценоза (80-100% от общей бактериальной массы).

У пациенток группы сравнения *Lactobacillus spp.* во влагалищном отделяемом диагностировалось в большей концентрации по сравнению с пациентками основной группы (100,0% против 75,0%) ( $p < 0,05$ ) (таблица 11).

У пациенток основной группы, при выявлении выраженного и умеренного дисбиоза, в диагностически значимом титре ( $>10^4$  КОЕ/мл) определялись: среди аэробов - *Enterobacterium spp.* 8,3%; среди анаэробов - *Gardnerella / Prevotella / Porphyromonas spp.* 16,6%, *Eubacterium spp.* 16,6%, *Megasphaera/Veilonella/Dialister spp.* 13,3%, *Lachnobacterium/Clostridium spp.* 8,3%, *Atopobium vaginae* 8,3%. В группе микоплазм в диагностически значимом титре

(>10<sup>4</sup> КОЕ/мл) определялась *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* 21,6% (таблица 12), что послужило поводом для проведения санации влагалища перед ЛКПА.

В группе сравнения в недиагностически значимом титре диагностировались (<10<sup>4</sup> КОЕ/мл): аэробы - *Staphylococcus spp.* 10,0%; анаэробы - *Gardnerella /Prevotella / Porpheromonas spp.* 43,4%, *Eubacterium spp.* 50,0%, *Megasphaera/Veilonella/Dialister spp.* 30,0%, *Mobiluncus / Corynobacterium spp.* 46,6% . В группе микоплазм чаще определялась *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* 26,0% в недиагностически значимом титре (<10<sup>4</sup> КОЕ/мл) (таблица 12).

При анализе состава условно - патогенной микрофлоры при дисбиозе влагалища у пациенток основной группы чаще выявлялись в 57,1% выявлялись анаэробы, в 14,2% аэробы, а в 28,7% микроорганизмы группы микоплазм в диагностически значимом титре (>10<sup>4</sup> КОЕ/мл) (рисунок 15).

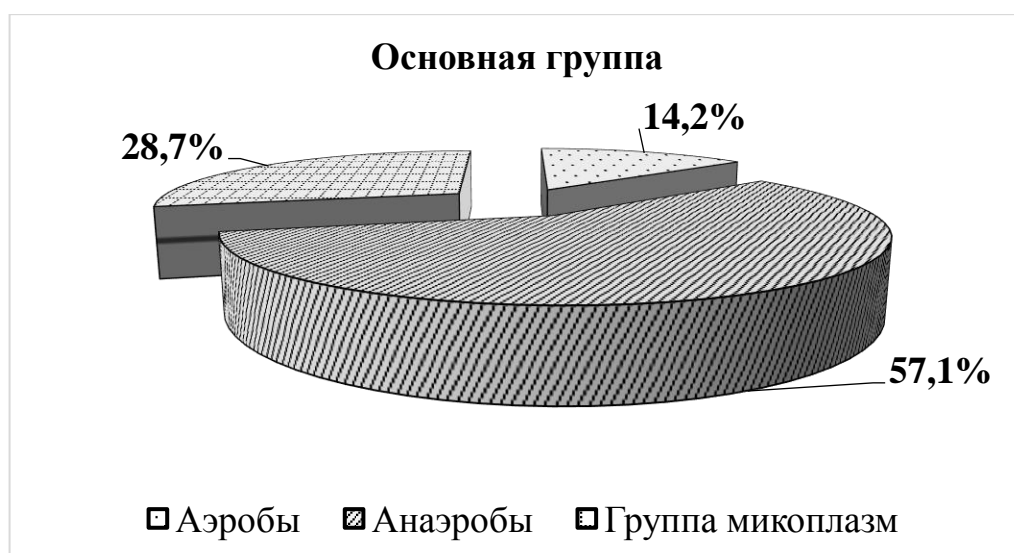


Рисунок 15 - Спектр условно-патогенной микрофлоры, выявляемый при дисбиозе влагалища у пациенток основной группы.

В бактериальных посевах из цервикального канала пациенток основной группы выявлены следующие группы микроорганизмов: *Enterococcus faecalis* 3,3%, *Escherichia coli* 1,6%. В бактериальных посевах пациенток группы сравнения данные микроорганизмы составили: *Enterococcus faecalis* 10,0%, *Staphylococcus haemophilus* 6,6%, *Staphylococcus epidermidis* 10,0%, *Streptococcus agalactiae* 3,3%, *Escherichia coli* 3,3%. При анализе данных бактериальных

посевов в основной группе и группе сравнения не выявлено достоверной разницы в концентрации условно-патогенных микроорганизмов ( $p > 0,05$ ) (таблица 12).

Таблица 11 - Показатели микробиоценоза влагалища основной группы и группы сравнения

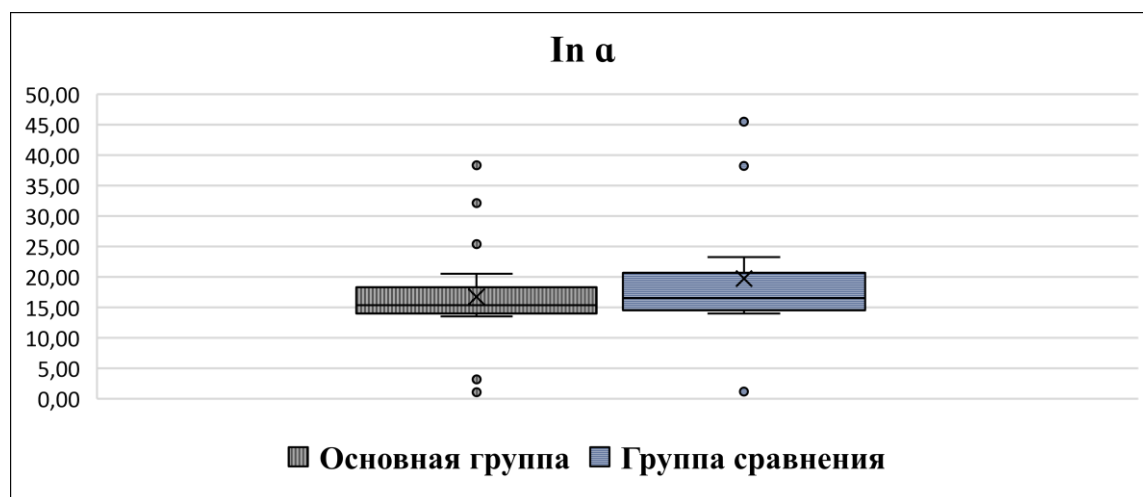
| Параметры   | Основная группа<br>(n=60) |      | Группа сравнения<br>(n=30) |       | Уровень значимости<br>(p)                               |
|---|---------------------------|------|----------------------------|-------|---|
|   | Абс.                      | %    | Абс.                       | %     |   |
| <i>Lactobacillus spp.</i>                                   | 45                        | 75,0 | 30                         | 100,0 | $p=0,01^*$ ; $\chi^2=13,48$<br>ОШ=2,67(95%ДИ 1,57;4,53) |
| <i>Enterobacterium spp.</i>                                 | 5                         | 8,3  | 1                          | 3,3   | $p=0,66$ ; $\chi^2=0,71$<br>ОШ=0,4(95%ДИ 0,04;3,58)     |
| <i>Staphylococcus spp.</i>                                  | 2                         | 3,3  | 3                          | 10,0  | $p=0,33$ ; $\chi^2=1,49$<br>ОШ=3(95%ДИ 0,48;18,9)       |
| <i>Gardnerella</i><br><i>/Prevotella/Porphyromonas spp.</i> | 10                        | 16,6 | 13                         | 43,3  | $p=0,05^*$ ; $\chi^2=4,18$<br>ОШ=2,6(95%ДИ 1,02;6,61)   |
| <i>Eubacterium spp</i>                                      | 10                        | 16,6 | 15                         | 50,0  | $p=0,02^*$ ; $\chi^2=5,84$<br>ОШ=3(95%ДИ 1,2;7,47)      |
| <i>Sneathia/Leptotrichia spp</i>                            | 4                         | 18,3 | 2                          | 6,6   | $p=1,0$   |
| <i>Megasphaera/Veilonella/ spp</i>                          | 8                         | 13,3 | 9                          | 30,0  | $p=0,16$ ; $\chi^2=2,37$<br>ОШ=2,25(95%ДИ 0,79;6,42)    |
| <i>Lachnobacterium/Clostridium spp</i>                      | 5                         | 8,3  | 5                          | 16,6  | $p=0,31$ ; $\chi^2=1,1$<br>ОШ=2(95%ДИ 0,54;7,45)        |
| <i>Mobiluncus/Corynebacterium spp</i>                       | 2                         | 3,3  | 14                         | 46,6  | $p=0,001^*$ ; $\chi^2=16,42$<br>ОШ=14(95%ДИ 2,99;65,56) |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i>                              | 2                         | 3,3  | 5                          | 16,6  | $p=0,05^*$ ; $\chi^2=4,09$<br>ОШ=5(95%ДИ 0,92;27,3)     |
| <i>Atopobium vaginae</i>                                    | 5                         | 8,3  | 2                          | 6,6   | $p=0,78$ ; $\chi^2=0,07$<br>ОШ=0,8(95%ДИ 0,15;4,37)     |
| <i>Ureaplasma(urealyticum+parvum)</i>                       | 13                        | 21,6 | 8                          | 26,0  | $p=0,79$ ; $\chi^2=0,17$<br>ОШ=1,23(95%ДИ 0,46;3,29)    |
| Грибы рода <i>Candida</i>                                   | 4                         | 6,6  | 5                          | 16,6  | $p=0,27$ ; $\chi^2=1,77$<br>ОШ=2,5(95%ДИ 0,63;10,0)     |
| Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$ |                           |      |                            |       |   |

Таблица 12- Данные бактериальных посевов из цервикального канала пациенток основной группы и группы сравнения

| Параметры                          | Основная группа (n=60) |      | Группа сравнения (n=30) |      | Уровень значимости (p)                           |
|------------------------------------|------------------------|------|-------------------------|------|--|
|                                    | Абс.                   | %    | Абс.                    | %    |  |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | -                      | -    | 2                       | 6,6  | p = 0,11; $\chi^2=3,83$                          |
| <i>Enterococcus faecalis</i>       | 2                      | 3,3  | 3                       | 10,0 | p=0,33; $\chi^2=1,49$<br>ОШ=39(95%ДИ 0,48;18,9)  |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>  | 0                      | -    | 3                       | 10,0 | p=0,04*; $\chi^2=5,64$                           |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>    | -                      | -    | 1                       | 3,3  | p=0,34; $\chi^2=1,96$                            |
| <i>Escherichia coli</i>            | 1                      | 1,6  | 1                       | 3,3  | p=1,0; $\chi^2=0,24$                             |
| Грибы рода <i>Candida</i>          | 1                      | 19,0 | 2                       | 23,0 | p=0,27; $\chi^2=1,43$<br>ОШ=4(95%ДИ 0,35;45,9)   |
| Роста нет                          | 13                     | 21,6 | 9                       | 30,0 | p=0,61; $\chi^2=0,45$<br>ОШ=1,38(95%ДИ 0,53;3,6) |

Примечание: \* различия статистически значимы при p<0,05

В ходе нашего исследования статистически значимой разницы в уровне INF- $\gamma$ , IFN- $\alpha$  у пациенток основной группы (INF- $\gamma$  2,8 $\pm$ 5,5 нг/мл; IFN- $\alpha$  16,7 $\pm$ 8,8 нг/мл) и группы сравнения (INF- $\gamma$  3,2 $\pm$ 5,2 нг/мл; IFN- $\alpha$  19,7 $\pm$ 15,4 нг/мл) не выявлено (p>0,05),(рисунок 16). Таким образом, исследуемые группы сопоставимы по состоянию местного иммунитета.





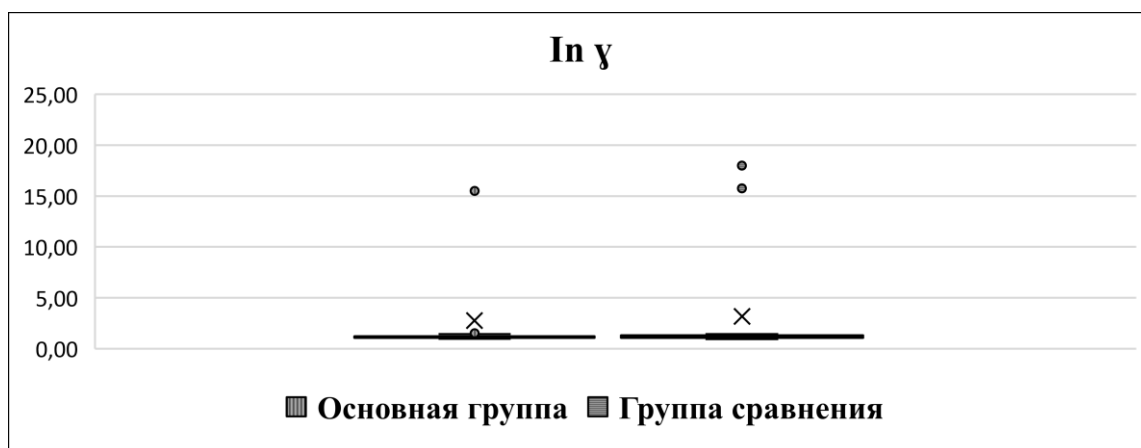


Рисунок 16- Локальный иммунный статус влагалища пациенток основной группы и группы сравнения

Всем пациенткам основной группы, при выявлении патогенной и условно-патогенной флоры в диагностическом титре перед проведением лазерной коагуляции плацентарных анастомозов, была проведена санация влагалища с учетом чувствительности к антибиотикам.

### **3.4. Клинические особенности пациенток основной группы при благоприятном и неблагоприятном исходе лазерной коагуляции плацентарных анастомозов**

В зависимости от исхода ЛКПА пациентки основной группы были разделены на 2 подгруппы: подгруппа 1– беременные с благоприятным исходом ЛКПА (n=50) и подгруппа 2 – беременные с неблагоприятным исходом ЛКПА (n=10).

Для определения предикторов благоприятного и неблагоприятного исхода ЛКПА проводился анализ акушерско-гинекологических, ультразвуковых, фетоскопических и микробиологических особенностей пациенток исследуемых подгрупп.

Соматический статус пациенток по заболеваниям эндокринной системы, заболеваний органов пищеварения, заболеваний мочеполовой системы и органов дыхания у пациенток подгрупп с благоприятным и неблагоприятным исходом не отличался ( $p > 0,05$ ) (таблица 13).

В структуре гинекологических болезней пациенток подгруппы с благоприятным исходом миома матки диагностировалась в 2,0 % случаев, полип эндометрия (гистероскопия в анамнезе) 2,0% случаев, кисты яичников (лапароскопия в анамнезе) 6,0% случаев, заболевания шейки матки (эктопия) 4,0% случаев. Бесплодие различного генеза (первичное и вторичное) встречалось у пациенток подгруппы с благоприятным исходом в 16,0% случаев. У пациенток с неблагоприятным исходом гинекологические заболевания во время беременности и в анамнезе зафиксированы не были.

Таблица 13 – Соматический статус пациенток при благоприятном и неблагоприятном исходе ЛКПА

| Класс заболевания по МКБ  | Подгруппа 1<br>(n=50) |      | Подгруппа 2<br>(n=10) |      | Уровень значимости (p)                               |
|---|-----------------------|------|-----------------------|------|--|
|   | Абс.                  | %    | Абс.                  | %    |  |
| Класс IV. Болезни эндокринной системы, и нарушения обмена веществ | 5                     | 10,0 | 4                     | 40,0 | p=0,07; $\chi^2=3,73$<br>ОШ=4(95%ДИ 0,91;17,5)       |
| Класс IX. Болезни системы кровообращения                          | 15                    | 30,0 | 2                     | 20,0 | p=0,001*; $\chi^2=13,48$<br>ОШ=2,67(95%ДИ 1,57;4,53) |
| Класс XI. Болезни органов пищеварения                             | 6                     | 12,0 | 1                     | 10,0 | p=0,83; $\chi^2=0,03$<br>ОШ=0,83(95%ДИ 0,09;7,7)     |
| Класс XIV. Болезни мочеполовой системы                            | 10                    | 20,0 | 5                     | 50,0 | p=0,16; $\chi^2=2,08$<br>ОШ=2,5(95%ДИ 0,7;8,9)       |
| Класс X. Болезни органов дыхания                                  | 7                     | 14,0 | 4                     | 40,0 | p=0,20; $\chi^2=2,28$<br>ОШ=2,86(95%ДИ 0,7;11,6)     |

В структуре акушерского анамнеза обследованных женщин в подгруппе с благоприятным исходом количество первородящих составило 36,0%, в подгруппе с неблагоприятным исходом – 30,0%; количество повторнородящих в подгруппе с неблагоприятным исходом - 64,0%, в подгруппе с благоприятным исходом 70,0% (p>0,05), (таблица 14). Женщины, имевшие в анамнезе 3 и более родов, в подгруппе с неблагоприятным исходом встречались в 10,0% случаев, в подгруппе с благоприятным исходом многорожавших пациенток зафиксировано не было (p<0,05).

В подгруппе с неблагоприятным исходом, пациенток, имевших невынашивание в анамнезе (регрессы, самопроизвольные выкидыши, анэмбрионии), было статистически значимо больше и составило 40,0%, по сравнению с пациентками в подгруппе с благоприятным исходом 6,0% ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий по частоте встречаемости искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей и внематочных беременностей среди пациенток сравниваемых подгрупп не выявлено ( $p > 0,05$ ) (таблица 14).

Таблица 14 - Структура акушерского анамнеза пациенток с благоприятным и неблагоприятным исходом ЛКПА

| Акушерский анамнез  | Подгруппа 1<br>(n=50) |    | Подгруппа 2<br>(n=10) |    | Уровень значимости (p)                                 |
|---|-----------------------|----|-----------------------|----|--|
|   | Абс.                  | %  | Абс.                  | %  |  |
| Первородящие  | 18                    | 36 | 3                     | 30 | $p=0,96$ ; $\chi^2=0,07$<br>ОШ=0,83(95%ДИ 0,21;3,37)   |
| Повторнородящие   | 32                    | 64 | 7                     | 70 | $p=0,92$ ; $\chi^2=0,03$<br>ОШ=1,09(95%ДИ 0,38;3,17)   |
| Многорожавшие<br>(более 3 родов в анамнезе)                 | -                     | -  | 1                     | 10 | $p=0,001^*$ ; $\chi^2=29,17$                           |
| Искусственный аборт   | 17                    | 34 | 2                     | 20 | $p=0,72$ ; $\chi^2=0,42$<br>ОШ=0,59(95%ДИ 0,12;2,96)   |
| Рубец на матке от операции кесарево сечение                 | 7                     | 14 | 1                     | 10 | $p=1,0$ ; $\chi^2=0,09$<br>ОШ=0,71(95%ДИ 0,08;6,46)    |
| Самопроизвольный выкидыш                                    | 2                     | 4  | -                     | -  | $p=1,0$ ; $\chi^2=0,4$                                 |
| Регрессирующая беременность                                 | 3                     | 6  | 4                     | 40 | $p=0,03^*$ ; $\chi^2=6,21$<br>ОШ=6,67(95%ДИ 1,29;34,5) |
| Внематочная беременность                                    | 4                     | 8  | 1                     | 10 | $p=1,0$ ; $\chi^2=0,04$<br>ОШ=1,25(95%ДИ 0,13;12,3)    |
| Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$ |                       |    |                       |    |  |

Таким образом, в подгруппе с неблагоприятным исходом ЛКПА чаще встречались многорожавшие пациентки и пациентки с невынашиванием.

### 3.5. Сравнительная характеристика показателей ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса у беременных основной группы при благоприятном и неблагоприятном исходе лазерной коагуляции плацентарных анастомозов

Для выявления предикторов неблагоприятного исхода ЛКПА у пациенток основной группы были оценены следующие ультразвуковые параметры: расположение плаценты по передней и задней стенке, высота вертикальных карманов околоплодных вод, скорость кровотоков в артериях пуповины и средней мозговой артерии, произведена оценка ВИР и ΔВИР, оценено состояние плодов с наличием признаков кардиомегалии и трикуспидальной регургитации.

II стадия СФФТ при благоприятном исходе регистрировалась в 40,0% случаев, III стадия в 56,0% случаев, IV стадия в 4,0% случаев в подгруппе с благоприятным исходом; в подгруппе с неблагоприятным исходом II стадия диагностировалась в 20,0% случаев, III стадия - в 80,0% случаев (таблица 15).

В подгруппе с неблагоприятным исходом чаще диагностировалась III стадия синдрома трансфузии, но статистическая значимость получена не была ( $p > 0,05$ ).

Таблица 15 – Распределение стадии СФФТ в подгруппах с благоприятным и неблагоприятным исходом

| Показатели |            | Подгруппа 1<br>(n=50) |      | Подгруппа 2<br>(n=10) |      | Уровень значимости (p)                               |
|------------|------------|-----------------------|------|-----------------------|------|--|
|            |            | Абс.                  | %    | Абс.                  | %    |  |
| СФФТ       | II стадия  | 20                    | 40,0 | 2                     | 20,0 | $p=0,49$ ; $\chi^2=0,74$<br>ОШ=0,5(95%ДИ 0,1;2,49)   |
|            | III стадия | 28                    | 56,0 | 8                     | 80,0 | $p=0,59$ ; $\chi^2=0,46$<br>ОШ=1,43(95%ДИ 0,51;4,04) |
|            | IV стадия  | 2                     | 4,0  | -                     | -    | $p=0,16$ ; $\chi^2=0,4$                              |

Статистически значимой разницы в массах плодов при благоприятном и неблагоприятном исходе не выявлено ( $p > 0,05$ ). Высота вертикального кармана плода-донора и плода-реципиента у пациенток с благоприятным исходом

статистически значимо не отличалась от высоты вертикального кармана плода-донора и плода-реципиента у пациенток с неблагоприятным исходом ( $p > 0,05$ ) (таблица 16,17).

Таблица 16 – Ультразвуковые показатели плодов основной группы с благоприятным и неблагоприятным исходом

| Показатели                 | Подгруппа 1<br>(n=50)<br>M(SD) | Подгруппа 2<br>(n=10)<br>M(SD) | Уровень<br>значимости (p) |
|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Срок беременности, нед     | 19,8±2,2                       | 20,5±2,8                       | p=0,33                    |
| Масса плода реципиента, гр | 387,9±209,2                    | 411,8±153,2                    | p=0,60                    |
| Масса плода донора, гр     | 283,7±209,2                    | 324,0±158,6                    | p=0,32                    |
| Диссоциация веса плодов, % | 25,7±12,7                      | 23,0±15,8                      | p=0,50                    |

Таблица 17 – Показатели высоты вертикального кармана у плода-донора и плода-реципиента при благоприятном и неблагоприятном исходе

| Показатели                               | Подгруппа 1<br>(n=50)<br>Me | Подгруппа 2<br>(n=10)<br>Me | Уровень<br>значимости<br>(p) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Вертикальный карман плода-реципиента, см | 8,2 (8,0;8,2)               | 8,5 (8,0;0,0)               | p=0,45                       |
| Вертикальный карман плода-донора, см     | 1,0 (0,0;1,0)               | 1,0 (0,0;1,0)               | p=0,38                       |

В 44,0% случаев у пациенток в группе с благоприятным исходом были диагностированы ультразвуковые признаки ИЦН, в подгруппе с неблагоприятным исходом - в 40,0% ( $p=0,08$ ). Всем пациенткам основной группы с ультразвуковыми признаками ИЦН производилась установка акушерского pessaria. По данным нашего исследования ИЦН на исход ЛКПА не повлияла.

В ходе анализа данных показателей IR кровотоков в артериях пуповины, обращают на себя внимание более высокие цифры IR в артериях пуповины у плодов-реципиентов пациенток с неблагоприятным исходом, по сравнению с плодами-реципиентами пациенток с благоприятным исходом, но данные

параметры входят в референсные значения показателей IR в артериях пуповины в данных сроках беременности ( $p > 0,05$ ) (таблица 18).

У пациенток основной группы с неблагоприятным исходом статистически значимо чаще встречались такие признаки как: кардиомегалия 20,0% (10) и трикуспидальная регургитация 20,0% (10) у плода-реципиента; кардиомегалия и трикуспидальная регургитация у плодов-реципиентов при благоприятном исходе зафиксирована не была ( $p < 0,001$ ).

Таблица 18- Показателей скоростей кровотоков в подгруппах с благоприятным и неблагоприятным исходом ЛКПА

| Показатели  | Подгруппа 1 (n=50)<br>Me | Подгруппа 2 (n=10)<br>Me | Уровень<br>значимости<br>(p) |
|---|--------------------------|--------------------------|------------------------------|
| ВИР плода-реципиента, м/с                                   | 49,0 (44,0;49,0)         | 45,5 (40,0;49,0)         | p=0,07                       |
| ВИР плода-донора, м/с                                       | 40,0 (33,0;40,0)         | 36,5 (31,0;40,0)         | p=0,26                       |
| Разница ВИР, м/с  | 13,0 (4,0;13,0)          | 6,5 (4,0;13,0)           | p=0,25                       |
| VpCMA плода-реципиента, см/с                                | 25,0 (22,0;25,0)         | 27,5 (22,0;25,0)         | p=0,91                       |
| VpCMA плода-донора, см/с                                    | 24,0 (20,0;24,0)         | 26,0 (22,0;24,0)         | p=0,10                       |
| IR правой маточной артерии                                  | 0,57 (0,53;0,57)         | 0,51 (0,50;0,57)         | p=0,13                       |
| IR левой маточной артерии                                   | 0,56 (0,50;0,56)         | 0,53 (0,50;0,56)         | p=0,48                       |
| IR пуповины плода-реципиента                                | 0,70 (0,68;0,70)         | 0,75 (0,68;0,70)         | p=0,04*                      |
| IR пуповины плода-донора                                    | 0,77(0,72;0,82)          | 0,70(0,70;0,80)          | p=0,04*                      |
| Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$ |                          |                          |                              |

Таким образом, при неблагоприятном исходе ЛКПА, в ходе ультразвукового исследования, чаще диагностировалась III-IV стадия синдрома трансфузии и гемодинамические нарушения у плодов с формированием кардиомегалии и трикуспидальной регургитации.

### **3.6. Особенности ангиоархитектоники плацент у пациенток с благоприятным и неблагоприятным исходом лазерной коагуляции плацентарных анастомозов**

С целью анализа особенностей ангиоархитектоники плаценты у пациенток с благоприятным и неблагоприятным исходом ЛКПА произведена оценка: типов сосудистых анастомозов, типов сосудистого рисунка плацент, места прикрепления пуповин плода-реципиента и плода-донора интраоперационно и в послеродовом периоде, с целью диагностики остаточных (непрокоагулированных) анастомозов.

Срок беременности пациенток основной группы с благоприятным исходом на момент поступления в стационар составил Ме 19,0 (18,0;19,0) недель беременности, а пациенток с неблагоприятным исходом – Ме 21,0 (18,5;21,0) неделя беременности ( $p=0,48$ ).

ЛКПА у пациенток с благоприятным исходом проводилась в сроки Ме 19,5 (18,0;19,5) недель беременности, а с неблагоприятным исходом – Ме 21,0 (19,0;21,0) неделя беременности ( $p=0,40$ ).

Время, проводимое пациентками в стационаре от момента поступления до ЛКПА, составляло от 1 до 5 суток. Количество дней предоперационной подготовки на исход ЛКПА не влияло ( $p>0,05$ ).

Длительность операции - ЛКПА, у пациенток с благоприятным исходом составило  $58,3\pm 31,3$  минут, а при неблагоприятном исходе ЛКПА  $66,5\pm 25,3$  минут ( $p=0,38$ ). Таким образом, длительность операции на исход ЛКПА не влияло.

Плацента по передней стенке при благоприятном исходе зафиксирована в 34,0% случаев, а при неблагоприятном исходе в 80,0% случаев ( $p>0,05$ ). По задней стенке плацента встречалась при благоприятном исходе в - 66,0% случаев, а при неблагоприятном исходе - в 20,0% случаев соответственно ( $p>0,05$ ) (таблица 19).

Таблица 19 – Расположение плаценты по передней и задней стенке при благоприятном и неблагоприятном исходе ЛКПА

| Показатели        | Подгруппа 1<br>(n=50) |       | Подгруппа 2<br>(n=10) |       | Уровень значимости<br>(p)                        |
|-------------------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|--|
|                   | Абс.                  | %     | Абс.                  | %     |  |
| Передняя плацента | 17                    | 34,0% | 8                     | 80,0% | p=0,14; $\chi^2=2,49$<br>ОШ=2,35(95%ДИ 0,8;6,93) |
| Задняя плацента   | 33                    | 66,0% | 2                     | 20,0% | p=0,19; $\chi^2=2,4$<br>ОШ=0,03(95%ДИ 0,06;1,47) |

Общее количество анастомозов в подгруппе с благоприятным исходом составило 836, а в подгруппе с неблагоприятным исходом 172. Количество прокоагулированных анастомозов при благоприятном исходе составило Ме 17,1 (21,5;11,0), при неблагоприятный исходе -Ме 17,3 (23,7;6,5). Большее количество анастомозов (от 23 до 44 что соответствовало 75 и 90 перцентилю) было статистически значимо больше прокоагулированно у пациенток в подгруппе с неблагоприятным исходом, по сравнению с подгруппой с благоприятным исходом (от 21 до 33 что соответствовало 75 и 90 перцентилю) ( $p<0,001$ ,  $\chi^2=35,21$ ). Из чего следует, что большое количество анастомозов (более 23) является предрасполагающим фактором развития неблагоприятного исхода ЛКПА (рисунок 17).

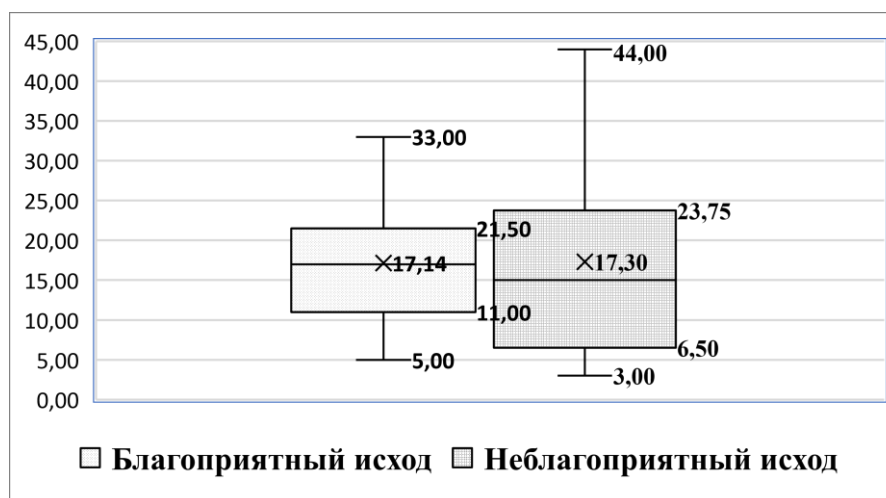


Рисунок 17 – Количество анастомозов при благоприятном и неблагоприятном исходе ЛКПА



Наиболее часто встречаемыми при синдроме трансфузии явились артерио-венозные анастомозы, их количество в подгруппах с благоприятным и неблагоприятным исходом составило 57,6% и 50,0% соответственно, но статистической значимости различий получено не было ( $p>0,05$ ) (таблица 20).

Таблица 20- Количество анастомозов при благоприятном и неблагоприятном исходе ЛКПА

| Показатели                   | Подгруппа 1<br>(n=50) |      | Подгруппа 2<br>(n=10) |      | Уровень значимости (p)                               |
|------------------------------|-----------------------|------|-----------------------|------|--|
|                              | Абс.                  | %    | Абс.                  | %    |  |
| Общее количество анастомозов | 846                   |      | 172                   |      | $p=0,97$ ; $\chi^2=0,04$<br>ОШ=1,02(95%ДИ 0,51;2,04) |
| Анастомозы АА                | 279                   | 32,9 | 60                    | 34,8 | $p=0,81$ ; $\chi^2=0,04$<br>ОШ=1,08(95%ДИ 0,52;2,24) |
| Анастомозы АВ                | 488                   | 57,6 | 86                    | 50,0 | $p=0,58$ ; $\chi^2=0,12$<br>ОШ=0,88(95%ДИ 0,43;1,8)  |
| Анастомозы ВВ                | 79                    | 9,5  | 26                    | 15,2 | $p=0,23$ ; $\chi^2=1,47$<br>ОШ=1,65(95%ДИ 0,73;3,7)  |

В подгруппе с неблагоприятным исходом были зафиксированы два основных типа сосудистого рисунка «Тип В» 50,0% и «Тип D» 50,0%, сосудистые рисунки типа «Тип А» и «Тип С» не встречались (таблица 21).

Таким образом, сосудистый рисунок «Тип В» и «Тип D» чаще определяли неблагоприятный исход ЛКПА.

Таблица 21 – Распределение типов сосудистого рисунка при благоприятном и неблагоприятном исходе фетоскопий пациенток основной группы

| Показатели                                | Подгруппа 1<br>(n=50) |      | Подгруппа 2<br>(n=10) |      | Значимость (p)                                       |
|---|-----------------------|------|-----------------------|------|--|
|   | Абс.                  | %    | Абс.                  | %    |  |
| Тип А (один крупный АВ анастомоз)         | 7                     | 14,0 | -                     | -    | $p=0,58$ ; $\chi^2=1,37$                             |
| Тип В (два и более крупных АВ анастомоза) | 16                    | 32,0 | 5                     | 50,0 | $p=0,51$ ; $\chi^2=0,53$<br>ОШ=1,56(95%ДИ 0,46;5,25) |

| Показатели                             | Подгруппа 1<br>(n=50) |      | Подгруппа 2<br>(n=10) |      | Значимость (p)                                   |
|--|-----------------------|------|-----------------------|------|--|
|  | Абс.                  | %    | Абс.                  | %    |  |
| Тип С (один крупный АА анастомоз)      | 4                     | 8,0  | -                     | -    | p=1,0; $\chi^2=0,79$                             |
| Тип D (все анастомозы одного диаметра) | 23                    | 46,0 | 5                     | 50,0 | p=1,0; $\chi^2=0,02$<br>ОШ=1,09(95%ДИ 0,33;3,54) |

Вариант прикрепления пуповин краевое-центральное 40,0% чаще встречалось в подгруппе с неблагоприятным исходом, по сравнению с благоприятным – 34,0% , но статистической значимости не получено ( $p>0,05$ ) (таблица 22).

Объем амниоредукции у плода-реципиента в подгруппе с благоприятным исходом составил 800,0 (75,0;800,0) мл, а в подгруппе с неблагоприятным исходом 1000,0 (800,0;1000,0) мл. Анализируя полученные данные, мы выяснили, что объем амниоредукции на исход ЛКПА не влиял ( $p=0,25$ ).

Таблица 22 – Варианты прикрепления пуповин при благоприятном и неблагоприятном исходе

| Показатели                | Подгруппа 1<br>(n=50) |      | Подгруппа 2<br>(n=10) |      | Уровень значимости (p)                             |
|---------------------------|-----------------------|------|-----------------------|------|--|
|                           | Абс.                  | %    | Абс.                  | %    |  |
| Центральное-центральное   | 2                     | 4,0  | 2                     | 20,0 | p=0,15; $\chi^2=2,74$<br>ОШ=5(95%ДИ 0,63;39,7)     |
| Краевое-оболочечное       | 11                    | 22,0 | 2                     | 20,0 | p =0,99; $\chi^2=0,01$<br>ОШ=0,91(95%ДИ 0,17;4,75) |
| Центральное-оболочечное   | 13                    | 26,0 | 2                     | 20,0 | p =0,77; $\chi^2=0,1$<br>ОШ=0,77(95%ДИ 0,15;3,95)  |
| Краевое-краевое           | 6                     | 12,0 | -                     |      | p =0,57; $\chi^2=1,18$                             |
| Краевое - центральное     | 17                    | 34,0 | 4                     | 40,0 | p=0,75; $\chi^2=0,06$<br>ОШ=1,18(95%ДИ 0,33;4,25)  |
| Оболочечное - оболочечное | 1                     | 2,0  | -                     |      | p =0,75; $\chi^2=0,06$<br>ОШ=1,18(95%ДИ 0,33;4,25) |

В нашем исследовании неблагоприятный исход ЛКПА ассоциировался с расположением плаценты по передней стенке, с бо́льшим количеством АВ анастомозов, с типом сосудистого рисунка «В» и «D», а так же сочетанием прикрепления пуповин в плаценту краевое – центральное.

### 3.7. Особенности микробиоты влагалища у пациенток с благоприятным и неблагоприятным исходом лазерной коагуляции плацентарных анастомозов

Анализируя полученные показатели микробиоценоза влагалища пациенток в подгруппах с благоприятным и неблагоприятным исходом с помощью стандартного набора «Фемофлор 16» были выявлены следующие особенности.

У 74,0% пациенток подгруппы с благоприятным исходом количество *Lactobacillus spp.* соответствовало диагностической норме (80-100% от общей бактериальной массы), у 26,0% пациенток количество *Lactobacillus spp.* было снижено и соответствовало: картине выраженного дисбиоза у 23,0% пациенток (*Lactobacillus spp.* 20-0% от общей бактериальной массы) и умеренного дисбиоза у 76,9% пациенток (*Lactobacillus spp.* 80-20% от общей бактериальной массы).

У 80,0% пациенток подгруппы с неблагоприятным исходом количество *Lactobacillus spp.* соответствовало картине нормоценоза (80-100% от общей бактериальной массы), у 10,0% пациентки соответствовало картине выраженного дисбиоза и у 10,0% пациентки – картине умеренного дисбиоза влагалища.

В ходе анализа не была получена статистически значимая разница в количественном отношении *Lactobacillus spp.* у пациенток подгрупп с благоприятным и неблагоприятным исходом: 74% и 80,0% ( $p > 0,05$ ) соответственно (таблица 23).

В подгруппе пациенток с благоприятным исходом, при выявлении выраженного и умеренного дисбиоза, в диагностически значимом титре ( $>10^4$  КОЕ/мл) определялись: среди аэробов - *Enterobacterium spp.* 6,0%; среди анаэробов - *Gardnerella / Prevotella / Porphyromonas spp.* 20,0%, *Eubacterium spp.* 18,0%. В группе микоплазм в диагностически значимом титре ( $>10^4$  КОЕ/мл) определялась *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* 22,0%.

В подгруппе с неблагоприятным исходом, при выявлении выраженного и умеренного дисбиоза, в диагностически значимом титре диагностировались: аэробы - *Enterobacterium spp.* 20,0%; анаэробы - *Gardnerella / Prevotella /*

*Porpheromonas spp.* 30,0%, *Megasphaera/Veilonella/Dialister spp.* 30,0% ( таблица 23).

Анализируя полученные данные, мы пришли к выводу, что наиболее часто встречаемыми микроорганизмы, диагностируемые у пациенток обеих групп, при умеренном и выраженном дисбиозе относились к анаэробам: *Gardnerella /Prevotella / Porpheromonas spp.*), *Eubacterium spp.*, *Mobiluncus / Corynebacterium spp.*

В ходе нашего исследования, нами получены признаки, влияющие на неблагоприятный исход ЛКПА: наличие кардиомегалии и трикуспидальной регургитации у плода-реципиента, расположение плаценты по передней стенке, большее количество артерио-венозных анастомозов, вариант прикрепления пуповин «краевое-центральное», умеренный или выраженный дисбиоз влагалища с превалированием анаэробной микрофлоры, диагностируемый и санированный на этапе подготовки к ЛКПА.

Таблица 23 - Микробиоценоз влагалища пациенток в подгруппах с благоприятным и неблагоприятным исходом

| Параметры   | Подгруппа 1<br>(n=50) |      | Подгруппа 2<br>(n=10) |      | Уровень<br>значимости<br>(p)                      |
|---|-----------------------|------|-----------------------|------|---|
|   | Абс.                  | %    | Абс.                  | %    |   |
| <i>Lactobacillus spp.</i>                             | 37                    | 74,0 | 8                     | 80,0 | p=0,99; $\chi^2=0,02$<br>ОШ=1,08(95%ДИ 0,39;3,0)  |
| <i>Enterobacterium spp.</i>                           | 3                     | 6,0  | 2                     | 20,0 | p=0,22; $\chi^2=1,67$<br>ОШ=3,33(95%ДИ 0,49;22,5) |
| <i>Staphylococcus spp.</i>                            | 1                     | 2,0  | 1                     | 10,0 | p=0,32; $\chi^2=1,47$<br>ОШ=5(95%ДИ 0,29;86,77)   |
| <i>Gardnerella/Prevotella/<br/>Porpheromonas spp.</i> | 10                    | 20,0 | 3                     | 30,0 | p=0,69; $\chi^2=0,3$<br>ОШ=1,5(95%ДИ 0,35;6,45)   |
| <i>Eubacterium spp</i>                                | 9                     | 18,0 | 2                     | 20,0 | p=1,0; $\chi^2=0,02$<br>ОШ=1,11(95%ДИ 0,21;5,94)  |
| <i>Sneathia/Leptotrihia/<br/>Fusobacterium spp</i>    | 2                     | 4,0  | 2                     | 20,0 | p=0,15; $\chi^2=2,74$<br>ОШ=5(95%ДИ 0,63;39,79)   |
| <i>Megasphaera/Veilonella/<br/>Dialister spp</i>      | 5                     | 10,0 | 3                     | 30,0 | p=0,17; $\chi^2=1,98$<br>ОШ=3(95%ДИ 0,62;14,63)   |
| <i>Lachnobacterium/<br/>Clostridium spp</i>           | 5                     | 10,0 | 1                     | 10,0 | p=1,0; $\chi^2=0$<br>ОШ=1(95%ДИ 0,11;9,51)        |
| <i>Mobiluncus spp</i>                                 | 2                     | 4,0  | -                     | -    | p=1,0; $\chi^2=0,4$                               |

| Параметры  | Подгруппа 1<br>(n=50) |      | Подгруппа 2<br>(n=10) |      | Уровень значимости (p)                            |
|--|-----------------------|------|-----------------------|------|---|
|  | Абс.                  | %    | Абс.                  | %    |   |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i>                     | -                     |      | 1                     | 10,0 | p=0,18; $\chi^2=4,62^*$                           |
| <i>Atopobium vaginae</i>                           | 5                     | 10,0 | -                     | -    | p=0,99; $\chi^2=0,98$                             |
| <i>Mycoplasma</i><br>( <i>hominis+genitalium</i> ) | 1                     | 2,0  | 1                     | 10,0 | p=0,32; $\chi^2=1,47$<br>ОШ=5(95%ДИ0,29;86,77)    |
| <i>Ureaplasma (urealyticum+</i><br><i>parvum)</i>  | 11                    | 22,0 | 2                     | 20,0 | p=0,99; $\chi^2=0,01$<br>ОШ=0,91(95%ДИ 0,17;4,75) |
| Грибы рода <i>Candida</i>                          | 3                     | 6,0  | 2                     | 20,0 | p=0,22; $\chi^2=1,67$<br>ОШ=3,33(95%ДИ 0,49;22,5) |

Примечание: \* различия статистически значимы при p<0,05

### 3.8. Клинические особенности пациенток основной группы при преждевременном разрыве плодных оболочек и без преждевременного разрыва плодных оболочек

Одним из лидирующих осложнений ЛКПА до настоящего времени остается преждевременное излитие околоплодных вод. В ходе нашего исследования ПРПО зарегистрировано в 35,0% случаев ЛКПА, что побудило нас более детально остановиться на причинах данного осложнения.

ПРПО у пациенток основной группы произошло в сроках беременности: до 22 недель в 19,2% случаев, в 22-28 недели - 42,8% случаев, в 29-32 недель - 38,0% случаев (рисунок 18).

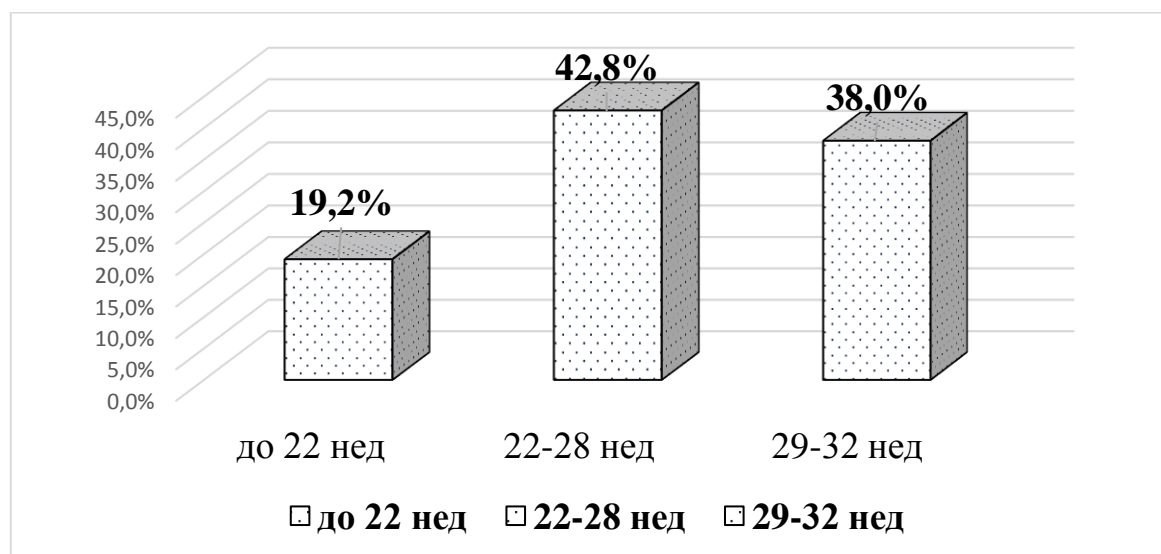


Рисунок 18 – Сроки беременности ПРПО у пациенток основной группы

Раннее ПРПО (7 дней после ЛКПА) составило 28,5%, в период с 8 до 28 дней после ЛКПА - 14,4% случаев и более 28 дней – 57,1% (рисунок 19).

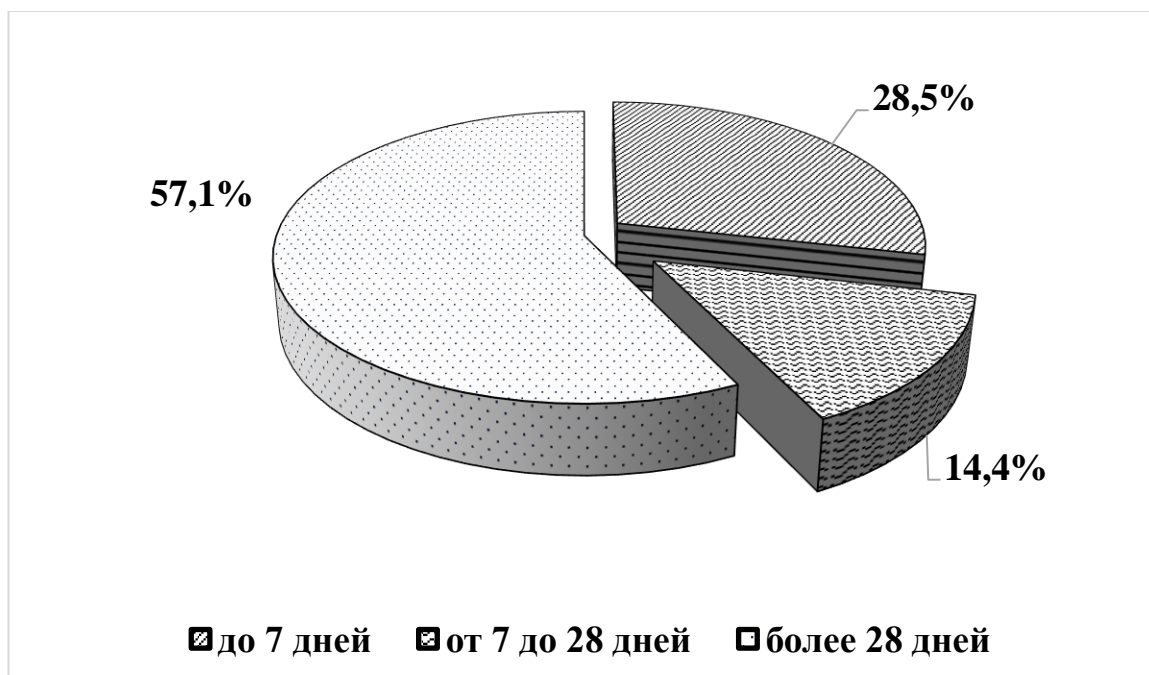


Рисунок 19 - Сроки преждевременного излития околоплодных вод после ЛКПА

При анализе соматического статуса пациенток в подгруппах с ПРПО и без ПРПО было выявлено, что пациентки с заболеваниями респираторного и мочевыделительного тракта в подгруппе ПРПО встречались чаще, чем в подгруппе без ПРПО ( $p < 0,05$ ) (таблица 24).

В подгруппе с ПРПО пациенток, перенесших оперативные вмешательства (лапароскопии, гистероскопии по поводу удаления кист яичников и полипов эндометрия) 57,1%, было статистически значимо больше, чем пациенток группы без ПРПО 15,3% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 24– Соматический статус пациенток основной группы с ПРПО и без ПРПО

| Класс заболевания по МКБ   | Без ПРПО<br>(n=39) |      | С ПРПО<br>(n=21) |      | Уровень значимости (p)                               |
|--|--------------------|------|------------------|------|--|
|  | Абс.               | %    | Абс.             | %    |  |
| Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ | 5                  | 12,8 | 5                | 23,8 | $p=0,48$ ; $\chi^2=0,83$<br>ОШ=1,86(95%ДИ 0,48;7,15) |

| Класс заболевания по МКБ                                | Без ПРПО<br>(n=39) |      | С ПРПО<br>(n=21) |      | Уровень значимости (p)                             |
|---|--------------------|------|------------------|------|--|
|   | Абс.               | %    | Абс.             | %    |  |
| Класс IX. Болезни системы кровообращения                | 14                 | 35,8 | 15               | 71,4 | p=0,16; $\chi^2=2,27$<br>ОШ=1,99(95%ДИ 0,81;4,9)   |
| Класс XI. Болезни органов пищеварения                   | 7                  | 17,9 | 6                | 28,5 | p=0,53; $\chi^2=0,57$<br>ОШ=1,59(95%ДИ 0,47;5,35)  |
| Класс XIV. Болезни мочеполовой системы                  | 5                  | 12,8 | 10               | 47,6 | p=0,03*; $\chi^2=4,96$<br>ОШ=3,71(95%ДИ 1,12;12,3) |
| Класс X. Болезни органов дыхания                        | 4                  | 10,2 | 8                | 38,0 | p=0,05*; $\chi^2=4,17$<br>ОШ=3,71(95%ДИ 1,0;13,8)  |
| Примечание: * различия статистически значимы при p<0,05 |                    |      |                  |      |  |

В структуре акушерского анамнеза обследованных женщин в подгруппе без ПРПО количество первородящих составило 38,4%, в подгруппе с ПРПО– 42,8% ; количество повторнородящих в подгруппе без ПРПО – 69,2%, в подгруппе с ПРПО 57,1%. Женщины, имевшие в анамнезе 3 и более родов, в подгруппе без ПРПО встречались 2,5% случаев, в подгруппе с ПРПО многорожавших пациенток зафиксировано не было (p>0,05) (таблица 25).

В подгруппе с ПРПО, пациенток, имевших рубцы от операций кесарево сечение в анамнезе, было статистически значимо больше и составило 28,5%, по сравнению с пациентками в подгруппе без ПРПО 5,1% (p<0,05). Статистически значимых различий по частоте встречаемости искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей, регрессирующих и внематочных беременностей среди пациенток сравниваемых подгрупп не выявлено (p>0,05) (таблица 25).

Таблица 25 - Структура акушерского анамнеза пациенток подгрупп с ПРПО и без ПРПО

| Акушерский анамнез | Без ПРПО<br>(n=39) |      | ПРПО<br>(n=21) |      | Уровень значимости (p)                            |
|--------------------|--------------------|------|----------------|------|---|
|                    | Абс.               | %    | Абс.           | %    |   |
| Первородящие       | 12                 | 38,4 | 9              | 42,8 | p=0,60; $\chi^2=0,41$<br>ОШ=1,39(95%ДИ 0,51;3,84) |
| Повторнородящие    | 27                 | 69,2 | 12             | 57,1 | p=0,82; $\chi^2=0,19$<br>ОШ=0,83(95%ДИ 0,35;1,96) |

| Акушерский анамнез                                | Без ПРПО<br>(n=39) |      | ПРПО<br>(n=21) |      | Уровень значимости (p)                              |
|---|--------------------|------|----------------|------|---|
|   | Абс.               | %    | Абс.           | %    |   |
| Многорожавшие<br>(более 3 родов в<br>анамнезе)    | 1                  | 2,5  | -              | -    | p=1,0; $\chi^2=0,53$                                |
| Артифициальный<br>аборт                           | 13                 | 33,3 | 6              | 28,5 | p=0,99; $\chi^2=0,08$<br>ОШ=0,86(95%ДИ 0,28;2,58)   |
| Рубец на матке от<br>операции кесарево<br>сечение | 2                  | 5,1  | 6              | 28,5 | p=0,05*; $\chi^2=4,72$<br>ОШ=5,57(95%ДИ 1,03;30,07) |
| Самопроизвольный<br>выкидыш                       | -                  |      | 2              | 5,1  | p=0,13; $\chi^2=3,5$                                |
| Регрессирующая<br>беременность                    | 4                  | 10,2 | 3              | 7,6  | p=0,69; $\chi^2=0,17$<br>ОШ=1,39(95%ДИ 0,28;6,82)   |
| Внематочная<br>беременность                       | 5                  | 12,8 | -              | -    | p=0,16; $\chi^2=2,59$                               |

Угроза прерывания беременности с формированием ИЦН наблюдалась у пациенток в подгруппе с ПРПО в 57,1% случаев, у пациенток в подгруппе без ПРПО 35,8% случаев, статистической значимости получено не было (p=0,12).

Таким образом, у пациенток с хроническими очагами инфекции, оперативным родоразрешением в анамнезе и перенесших гинекологические оперативные вмешательства на матке и придатках чаще регистрировалось ПРПО после ЛКПА.

### **3.9. Сравнительная характеристика показателей ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса у беременных основной группы с преждевременным разрывом плодных оболочек и без преждевременного разрыва плодных оболочек после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов**

Для выявления ультразвуковых предикторов ПРПО после ЛКПА у пациенток основной группы были оценены следующие ультразвуковые параметры: расположение плаценты по передней и задней стенке, высота вертикальных карманов околоплодных вод, скорость кровотоков в маточных артериях, артериях



пуповины и средней мозговой артерии, произведена оценка ВИР и ΔВИР, оценено состояние плодов с наличием признаков кардиомегалии и трикуспидальной регургитации.

II стадия СФФТ в подгруппе без ПРПО регистрировалась в 43,5% случаев, III стадия в 53,8% случаев, IV стадия в 2,7% случаев; в подгруппе с ПРПО II стадия диагностировалась в 23,8% случаев, III стадия в 71,4% случаев, IV стадия в 4,8% случаев, статистически значимой разницы не получено ( $p>0,05$ ) (таблица 26).

Таблица 26 – Распределение стадии СФФТ в подгруппах с ПРПО и без ПРПО

| Показатели |            | Без ПРПО (n=39) |      | ПРПО (n=21) |      | Уровень значимости (p)                               |
|------------|------------|-----------------|------|-------------|------|--|
|            |            | Абс.            | %    | Абс.        | %    |  |
| СФФТ       | II стадия  | 17              | 43,5 | 5           | 23,8 | $p=0,42$ ; $\chi^2=1,12$<br>ОШ=0,55(95%ДИ 0,18;1,69) |
|            | III стадия | 21              | 53,8 | 15          | 71,4 | $p=0,52$ ; $\chi^2=0,43$<br>ОШ=1,33(95%ДИ 0,57;3,1)  |
|            | IV стадия  | 1               | 2,7  | 1           | 4,8  | $p=1,0$ ; $\chi^2=0,19$<br>ОШ=1,86(95%ДИ0,11;31,22)  |

Статистически значимой разницы в массах плодов в подгруппе с ПРПО и без ПРПО не выявлено ( $p>0,05$ ). Высота вертикального кармана плода-донора и плода-реципиента у пациенток с ПРПО значимо не отличалась от высоты вертикального кармана плода-донора и плода-реципиента у пациенток без ПРПО ( $p>0,05$ ) (таблица 27,28).

Таблица 27– Ультразвуковые показатели плодов в подгруппа с ПРПО и без ПРПО

| Показатели                 | Без ПРПО (n=39)<br>M(SD) | ПРПО (n=10)<br>M(SD) | Уровень значимости (p) |
|----------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|
| Срок беременности, нед     | 20,1±1,9                 | 19,4±2,8             | $p=0,21$               |
| Масса плода реципиента, гр | 405,9±183,1              | 365,8±230,8          | $p=0,50$               |
| Масса плода донора, гр     | 297,8±136,1              | 276,6±166,1          | $p=0,62$               |
| Диссоциация веса плодов, % | 25,5±13,2                | 24,7±13,3            | $p=0,82$               |

Таблица 28 – Показатели высоты вертикального кармана у плода-донора и плода-реципиента в подгруппах ПРПО и без ПРПО

| Показатели                               | Без ПРПО<br>(n=39)<br>Me | ПРПО<br>(n=21)<br>Me | Уровень<br>значимости<br>(p) |
|--|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| Вертикальный карман плода-реципиента, см | 8,0 (8,0;9,0)            | 8,0 (8,0;6,0)        | p=0,63                       |
| Вертикальный карман плода-донора, см     | 1,0 (0,0;1,0)            | 1,0 (0,0;1,0)        | p=0,23                       |

В ходе анализа данных показателей ИР кровотоков в артериях пуповины, маточных артериях, ВИР плода-реципиента и плода -донора, скоростей в средних мозговых артериях статистически значимой разницы в показателях не выявлено ( $p>0,05$ ) (таблица 29).

Трикуспидальная регургитация и кардиомегалия статистически значимо чаще встречались у пациенток основной группы при ПРПО, по сравнению с пациентками основной группы без ПРПО ( $p<0,01$ ) (таблица 30).

Таблица 29- Показателей скоростей кровотоков в подгруппах с ПРПО и без ПРПО

| Показатели                   | Без ПРПО (n=39)<br>Me | ПРПО (n=21)<br>Me | Уровень<br>значимости<br>(p) |
|------------------------------|-----------------------|-------------------|------------------------------|
| ВИР плода-реципиента, м/с    | 49,0 (44,0;49,0)      | 50,0 (43,0;50,0)  | p=0,65                       |
| ВИР плода-донора, м/с        | 40,0 (32,0;40,0)      | 40,0 (31,0;40,0)  | p=0,83                       |
| Разница ВИР, м/с             | 11,0 (4,0;11,0)       | 13 (6,0;13,0)     | p=0,41                       |
| VpCMA плода-реципиента, см/с | 25,0 (23,0;25,0)      | 22,0 (20,0;22,0)  | p=0,24                       |
| VpCMA плода-донора, см/с     | 24,0 (20,0;24,0)      | 25,0 (21,0;25,0)  | p=0,37                       |
| ИР правой маточной артерии   | 0,56 (0,50;0,56)      | 0,60 (0,52;0,60)  | p=0,13                       |
| ИР левой маточной артерии    | 0,55 (0,50;0,55)      | 0,60 (0,55;0,60)  | p=0,48                       |
| ИР пуповины плода-реципиента | 0,70 (0,68;0,70)      | 0,73 (0,68;0,73)  | p=0,07                       |
| ИР пуповины плода-донора     | 0,68 (0,66;0,68)      | 0,70 (0,68;0,70)  | p=0,07                       |

Таблица 30 – Диагностированная трикуспидальная регургитация и кардиомегалия у плодов пациенток основной группы с ПРПО и без ПРПО

| Показатели  | Без ПРПО<br>(n=39) |     | ПРПО<br>(n=21) |      | Уровень значимости (p)                             |
|---|--------------------|-----|----------------|------|--|
|   | Абс.               | %   | Абс.           | %    |  |
| Трикуспидальная регургитация                            | 2                  | 5,1 | 8              | 38,0 | p=0,01*; $\chi^2=7,15$<br>ОШ=7,43(95%ДИ 1,44;38,2) |
| Кардиомегалия   | 2                  | 5,1 | 8              | 38,0 | p=0,01*; $\chi^2=7,15$<br>ОШ=7,43(95%ДИ 1,44;38,2) |
| Примечание: * различия статистически значимы при p<0,05 |                    |     |                |      |  |

Таким образом, при наличии кардиомегалии и трикуспидальной регургитации у плода-реципиента, III стадия синдрома фето-фетальной трансфузии чаще регистрировалось ПРПО после ЛКПА.

### **3.10. Особенности ангиоархитектоники плацент пациенток в подгруппе с преждевременным разрывом плодных оболочек и без преждевременного разрыва плодных оболочек после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов**

Время операции ЛКПА у пациенток с ПРПО составило  $57,8 \pm 12,5$  минут, без ПРПО –  $60,6 \pm 36,4$  минут (p=0,67). Таким образом, длительность операции не влияла на исход ЛКПА.

Плацента по передней стенке в подгруппе с ПРПО зафиксирована в 66,6% случаев, а в подгруппе без ПРПО в 28,2% случаев (p>0,05). По задней стенке плацента встречалась в подгруппе ПРПО в – 33,3% случаев, в подгруппе без ПРПО - в 71,8% случаев соответственно (p>0,05) (таблица 31).

Таблица 31 – Расположение плаценты по передней и задней стенке в подгруппе с ПРПО и без ПРПО

| Показатели        | Без ПРПО<br>(n=39) |      | ПРПО<br>(n=21) |      | Уровень значимости<br>(p)                         |
|-------------------|--------------------|------|----------------|------|---|
|                   | Абс.               | %    | Абс.           | %    |   |
| Передняя плацента | 11                 | 28,2 | 14             | 66,6 | p=0,09; $\chi^2=3,21$<br>ОШ=2,36(95%ДИ 0,91;6,12) |
| Задняя плацента   | 28                 | 71,8 | 7              | 33,4 | p=0,16; $\chi^2=2,39$<br>ОШ=0,46(95%ДИ 0,17;1,24) |

Наиболее часто встречаемыми при синдроме трансфузии явились артерио-венозные анастомозы, их количество в подгруппах с ПРПО и без ПРПО составило 48,3% и 60,7% соответственно, но статистической значимости получено не было ( $p>0,05$ ) (таблица 32).

Таблица 32- Количество анастомозов в подгруппе с ПРПО и без ПРПО

| Показатели                   | Без ПРПО<br>(n=39) |       | ПРПО<br>(n=21) |       | Уровень значимости (p)                            |
|------------------------------|--------------------|-------|----------------|-------|---|
|                              | Абс.               | %     | Абс.           | %     |   |
| Общее количество анастомозов | 662                | 100,0 | 356            | 100,0 | p=0,99<br>ОШ=1(95%ДИ 0,58;1,72)                   |
| Анастомозы АА                | 198                | 29,9  | 141            | 39,6  | p=0,39; $\chi^2=0,92$<br>ОШ=1,32(95%ДИ 0,75;2,35) |
| Анастомозы АВ                | 402                | 60,7  | 172            | 48,3  | p=0,46; $\chi^2=0,65$<br>ОШ=0,79(95%ДИ 0,45;1,39) |
| Анастомозы ВВ                | 62                 | 9,4   | 43             | 12,1  | p=0,51; $\chi^2=0,5$<br>ОШ=1,27(95%ДИ 0,66;2,45)  |

В подгруппе с ПРПО были зафиксированы два основных типа сосудистого рисунка «Тип В» 57,1% и «Тип D» 33,3%, сосудистый рисунок тип «С» зарегистрирован не был (таблица 33).

Таблица 33 – Распределение типов сосудистого рисунка в подгруппе с ПРПО и без ПРПО

| Показатели                                | Без ПРПО (n=39) |      | ПРПО (n=21) |      | Значимость (p)                                    |
|---|-----------------|------|-------------|------|---|
|   | Абс.            | %    | Абс.        | %    |   |
| Тип А (один крупный АВ анастомоз)         | 5               | 12,8 | 2           | 9,5  | p=0,99; $\chi^2=0,11$<br>ОШ=0,74(95%ДИ 0,13;4,16) |
| Тип В (два и более крупных АВ анастомоза) | 9               | 23,0 | 12          | 57,1 | p=0,12; $\chi^2=3,16$<br>ОШ=2,48(95%ДИ 0,9;6,83)  |

| Показатели                             | Без ПРПО (n=39) |      | ПРПО (n=21) |      | Значимость (p)                                    |
|--|-----------------|------|-------------|------|---|
|  | Абс.            | %    | Абс.        | %    |   |
| Тип С (один крупный АА анастомоз)      | 4               | 10,2 | -           |      | p=0,29; $\chi^2=2,08$                             |
| Тип D (все анастомозы одного диаметра) | 21              | 54,0 | 7           | 33,4 | p=0,46; $\chi^2=0,88$<br>ОШ=0,62(95%ДИ 0,23;1,69) |

Таким образом, сосудистый рисунки «Тип В» и «Тип D», в нашем исследовании, регистрировались чаще при ПРПО.

Вариант прикрепления пуповин краевое-оболочечное 38,4% и краевое - центральное 33,3% чаще регистрировались в подгруппе с ПРПО. В подгруппе без ПРПО чаще встречались следующие варианты прикрепления пуповин: центральное - оболочечное 30,7% и краевое - центральное 36,0% (таблица 34).

Таблица 34 – Варианты прикрепления пуповин в плаценту в подгруппе без ПРПО и ПРПО

| Показатели                | Без ПРПО (n=39) |      | ПРПО (n=21) |      | Уровень значимости (p)                              |
|---------------------------|-----------------|------|-------------|------|---|
|                           | Абс.            | %    | Абс.        | %    |   |
| Центральное-центральное   | 3               | 7,7  | 1           | 4,7  | p=0,99; $\chi^2=0,17$<br>ОШ=0,62(95%ДИ 0,06;6,33)   |
| Краевое-оболочечное       | 5               | 12,8 | 8           | 38,4 | p =0,11; $\chi^2=3,14$<br>ОШ=2,97(95%ДИ 0,86;10,24) |
| Центральное-оболочечное   | 12              | 30,7 | 3           | 14,2 | p =0,36; $\chi^2=1,24$<br>ОШ=0,46(95%ДИ 0,12;1,83)  |
| Краевое-краевое           | 5               | 12,8 | 1           | 4,7  | p =0,65; $\chi^2=0,83$<br>ОШ=0,37(95%ДИ0,04;3,39)   |
| Краевое - центральное     | 14              | 36,0 | 7           | 33,3 | p=0,99; $\chi^2=0,02$<br>ОШ=0,93(95%ДИ 0,32;2,66)   |
| Оболочечное - оболочечное | -               | -    | 1           | 4,7  | p =0,36; $\chi^2=1,8$                               |

Объем амниоредукции у плода-реципиента в подгруппе ПРПО составил 1000,0 (900,0;1100,0) мл, а в подгруппе без ПРПО 800,0 (400,0;800,0) мл. Анализируя полученные данные, мы выяснили, что объем амниоредукции статистически значимо был больше в подгруппе с ПРПО (p=0,03).

### 3.11. Особенности микробиоты и местного иммунитета влагалища пациенток в подгруппе с преждевременным разрывом плодных оболочек и без преждевременного разрыва плодных оболочек после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов

Анализируя полученные показатели микробиоценоза влагалища пациенток в подгруппах с ПРПО и без ПРПО с помощью стандартного набора «Фемофлор 16» были выявлены следующие особенности.

У 80,9% пациенток подгруппы с ПРПО количество *Lactobacillus spp.* соответствовало диагностической норме (80-100% от общей бактериальной массы), у 19,1% пациенток количество *Lactobacillus spp.* было снижено и соответствовало картине умеренного дисбиоза (*Lactobacillus spp.* 80-20% от общей бактериальной массы).

У 71,7% пациенток подгруппы без ПРПО количество *Lactobacillus spp.* соответствовало картине нормоценоза (80-100% от общей бактериальной массы), у 7,8% пациенток соответствовало картине выраженного дисбиоза влагалища и у 20,5% пациенток – картине умеренного дисбиоза влагалища.

В ходе анализа не была получена статистически значимая разница в количественном отношении *Lactobacillus spp.* у пациенток подгруппы с ПРПО и без ПРПО: 80,9% и 71,7% ( $p=0,83$ ) соответственно (таблица 35).

У пациенток с ПРПО во влагалищном отделяемом, при выявлении умеренного дисбиоза, чаще встречались: анаэробы – *Enterobacterium spp.* 14,2%; анаэробы - *Gardnerella /Prevotella/ Porphyromonas spp.* 14,2%, *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium spp.* 14,2%, *Megasphaera/Veilonella/Dialister spp.* 19,0%, *Lachnobacterium/Clostridium spp.* 14,2%, в группе микоплазм - *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* 23,8% и грибы рода *Candida* 14,2%.

У пациенток без ПРПО, при выявлении умеренного дисбиоза, в большей концентрации диагностировались: аэробы- *Enterobacterium spp.* 5,1%, анаэробы - *Gardnerella /Prevotella/ Porphyromonas spp.* 25,6%, *Eubacterium spp.* 23,0%,

*Atopobium vaginae* 12,8%, в группе микоплазм *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* 20,5%. Статистической значимости в количественном соотношении данных микроорганизмов в подгруппах ПРПО и без ПРПО не получено ( $p>0,05$ ).

Таблица 35 - Сравнение микробиоценоза влагалища пациенток подгрупп с ПРПО и без ПРПО

| Параметры   | ПРПО<br>(n=21) |      | БЕЗ ПРПО<br>(n=39) |      | Уровень<br>значимости (p)                               |
|---|----------------|------|--------------------|------|---|
|   | Абс.           | %    | Абс.               | %    |   |
| <i>Lactobacillus spp.</i>                                 | 17             | 80,9 | 28                 | 71,7 | $p=0,83$ ; $\chi^2=0,09$<br>ОШ=1,13(95%ДИ 0,51;2,52)    |
| <i>Enterobacterium spp.</i>                               | 3              | 14,2 | 2                  | 5,1  | $p=0,34$ ; $\chi^2=1,24$<br>ОШ=2,79(95%ДИ 0,43;18,01)   |
| <i>Staphylococcus spp.</i>                                | 1              | 4,7  | 1                  | 2,5  | $p=1,0$ ; $\chi^2=0,19$<br>ОШ=1,86(95%ДИ 0,11;31,22)    |
| <i>Gardnerella/Prevotella/Propionomonas spp.</i>          | 3              | 14,2 | 10                 | 25,6 | $p=0,52$ ; $\chi^2=0,69$<br>ОШ=0,56(95%ДИ 0,14;2,25)    |
| <i>Eubacterium spp</i>                                    | 2              | 9,5  | 9                  | 23,0 | $p=0,48$ ; $\chi^2=1,2$<br>ОШ=0,41(95%ДИ 0,08;2,09)     |
| <i>Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium spp</i>            | 3              | 14,2 | 1                  | 2,5  | $p=0,14$ ; $\chi^2=2,56$<br>ОШ=5,57(95%ДИ 0,55;56,95)   |
| <i>Megasphaera/Veilonella/Dialister spp</i>               | 4              | 19,0 | 4                  | 10,2 | $p=0,45$ ; $\chi^2=0,68$<br>ОШ=1,86(95%ДИ 0,42;8,19)    |
| <i>Lachnobacterium/Clostridium spp</i>                    | 3              | 14,2 | 3                  | 7,6  | $p=0,65$ ; $\chi^2=0,53$<br>ОШ=1,86(95%ДИ 0,34;10,02)   |
| <i>Mobiluncus/Corynebacterium spp</i>                     | -              | -    | 2                  | 5,1  | $p=0,54$ ; $\chi^2=1,06$                                |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i>                            | 1              | 4,7  | -                  | -    | $p=0,36$ ; $\chi^2=1,8$                                 |
| <i>Atopobium vaginae</i>                                  | -              | -    | 5                  | 12,8 | $p=0,16$ ; $\chi^2=2,59$                                |
| <i>Mycoplasma(hominis+genitalium)</i>                     | 2              | 9,5  | -                  | -    | $p=0,13$ ; $\chi^2=3,5$                                 |
| <i>Ureaplasma(urealyticum+parvum)</i>                     | 5              | 23,8 | 8                  | 20,5 | $p=1,0$ ; $\chi^2=0,06$<br>ОШ=1,16(95%ДИ 0,34;4,0)      |
| Грибы рода <i>Candida</i>                                 | 4              | 19,0 | 1                  | 2,5  | $p=0,06$ ; $\chi^2=3,95^*$<br>ОШ=7,43(95%ДИ 0,78;70,81) |
| Примечание: * различия статистически значимы при $p<0,05$ |                |      |                    |      |   |

В подгруппе с ПРПО в бактериальном посеве чаще выявлялся - *Enterococcus faecalis* 4,7%, у пациентки без ПРПО результаты бактериального посева были представлены *Lactobacillus spp.* 100,0%. В подгруппах с ПРПО и без ПРПО не получено статистической значимости в концентрациях условно-патогенных бактерий ( $p>0,05$ ).

При анализе локального иммунитета у пациенток в подгруппе с ПРПО и без ПРПО, выявлено статистически значимое снижение уровня  $INF-\gamma$   $1,2\pm 0,1$  нг/мл и повышение  $INF-\alpha$   $20,5\pm 9,0$  нг/мл в подгруппе ПРПО (рисунок 20 ).

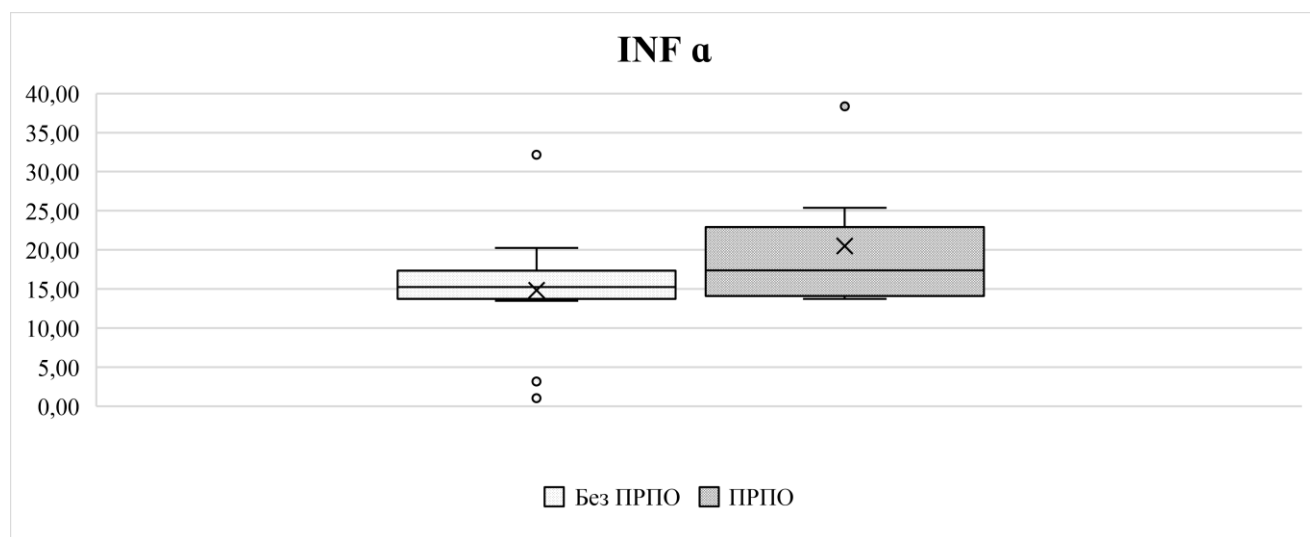
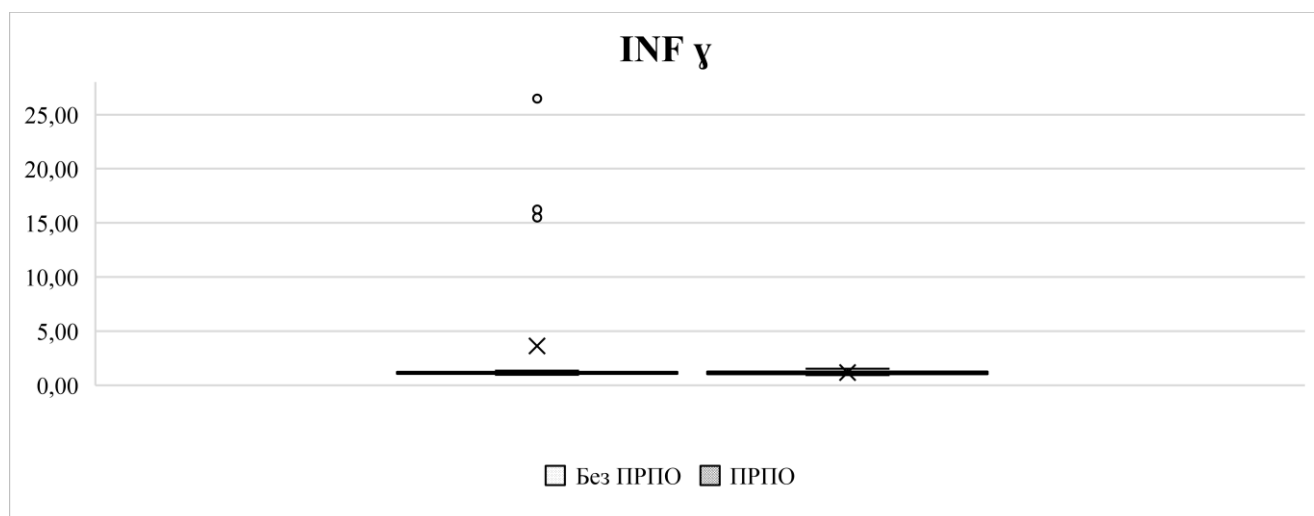


Рисунок 20 -Уровень  $INF-\gamma$ ,  $INF-\alpha$  в основной группе при ПРПО и без ПРПО

В результате исследования, ПРПО после ЛКПА чаще возникало у пациенток с дисбиозом на фоне выраженного снижения лактобактерий и снижения локального иммунитета влагалища, выявленного на этапе дооперационного обследования. Всем пациенткам перед ЛКПА проводилась антибактериальная терапия с учетом чувствительности к антимикробным препаратам с последующим контролем «Фемофлор 16». В контрольных образцах патогенная и условно-патогенная микрофлора не выявлялась либо определялась в диагностически незначимом



титре ( $<10^4$  КОЕ/мл), а концентрация *Lactobacillus spp.* была снижена. Данная ситуация позволила сделать вывод, что диагностику и лечение дисбиоза влагалища необходимо производить в I триместре беременности с последующим достижением состояния нормоценоза.

### 3.12. Гистологические особенности последов пациенток основной группы и группы сравнения

В процессе изучения гистологических изменений в последах основной группы и группы сравнения выявлено, что гистологическая картина с признаками острого хориоамнионита, который определяется как материнская нейтрофильная реакция на бактериальную инфекцию с или без сопутствующего ответа со стороны плода, диагностировалась только в основной группе 13,3%. Хронический хориоамнионит, который является признаком реакции материнского организма на компоненты плода и является физиологической нормой, встречался в 86,7% случаях ( $p < 0,05$ ) в основной группе (рисунок 21).

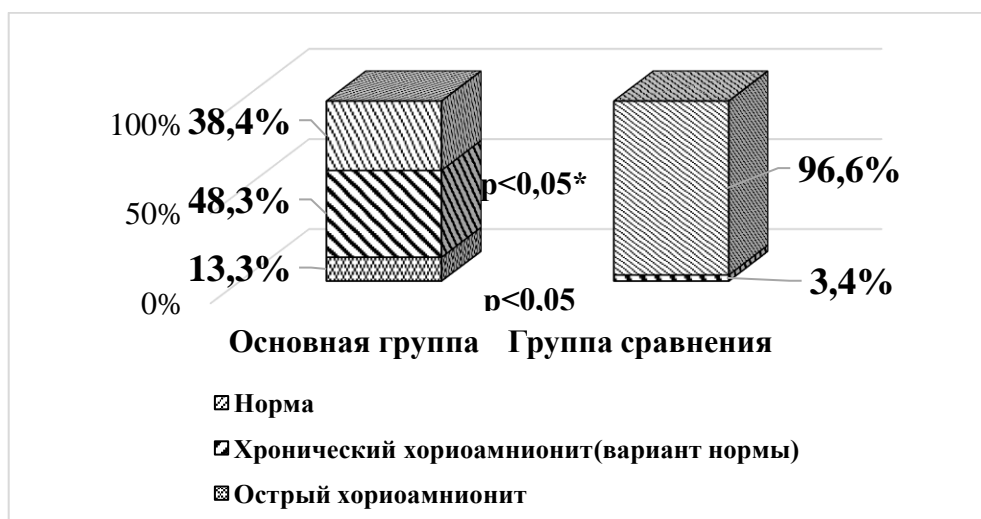


Рисунок 21- Гистологические изменения в последах пациенток основной группы и группы сравнения

При иммуногистохимическом анализе последов выявлен высокий уровень экспрессии CD 163 (Me 198 (293;69)) и CD 68 (Me 117 (156;42)) в плацентах у пациенток основной группы по сравнению с пациентками группы сравнения: CD 163 (Me 163 (203;65)) и CD 68 (Me 71 (99;37)) ( $p < 0,05$ ). Диагностировался высокий

уровень экспрессии CD 163 (Me 139 (222;21)) и CD 68 (Me 80 (138;10)) в плодных оболочках у пациенток основной группы по сравнению с пациентками группы сравнения CD 163 (Me114 (142;18)) и CD 68 (Me 30 (68;5)) ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о наличии острого или хронического воспалительного процесса в тканях плаценты и плодных оболочек и наглядно иллюстрирует причины ПРПО у беременных основной группы, обусловленные влиянием условно – патогенных анаэробных бактерий при снижении локального иммунитета на экстраэмбриональные структуры (рисунок 22).

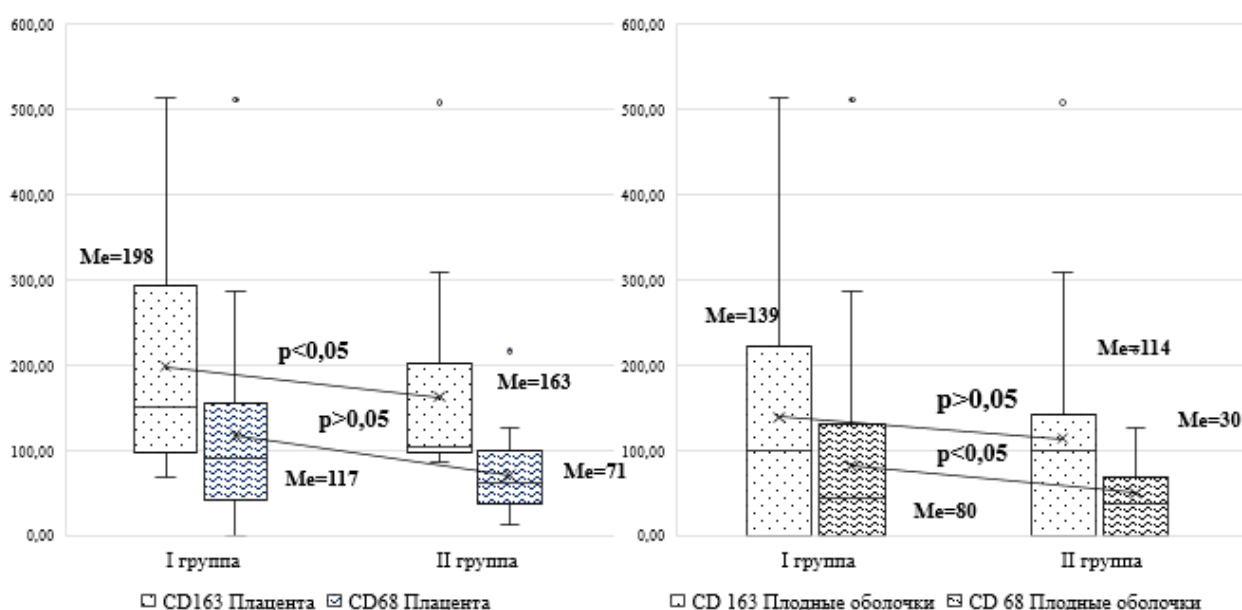


Рисунок 22 - Сравнение первичных моноклональных антител к маркеру макрофагов CD 163 и CD 68 в плаценте и плодных оболочках основной группы и группы сравнения

В ходе исследования, обнаружено, что состояние дисбиоза влагалища на фоне снижения лактобактерий, которое чаще встречалось у пациенток с ПРПО основной группы, располагает преждевременному излитию околоплодных вод. Таким образом, сигнальными маркерами неблагоприятного исхода ЛКПА в нашем исследовании являлись: наличие отягощенного соматического статуса пациенток (хронические заболевания бронхо-легочной системы и мочевыделительного тракта), гинекологические операции на органах малого таза (гистероскопии и лапароскопии), нарушение гемодинамики плодов по УЗИ

(кардиомегалия и трикуспидальная регургитация), большое количество анастомозов (более 23), дисбиотические нарушения микробиоты влагалища на фоне снижения местного иммунитета в дооперационном периоде.

Публикации по данной главе диссертации.

1. Кононова, И.Н. Интерферонотерапия в комплексе лечения вульвовагинитов у пациенток с многоплодной беременностью / И.Н. Кононова, Н.В. Косовцова, Е.Н. Карева, Я.Ю. Поспелова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2019.- №1. – С. 46-52.
2. Поспелова, Я.Ю. Пренатальная диагностика синдрома псевдоамниотических тяжей после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов / Я.Ю.Поспелова, Н.В.Косовцова, Н.В.Башмакова, М.В.Павличенко, Т.В.Маркова // Доктор.Ру.- 2020.- №6.- С. 40–44.
3. Маркова, Т.В. Монохориальное многоплодие: преодоление трудностей в диагностике и лечении/ Т.В. Маркова, Н.В. Косовцова, Я.Ю. Поспелова// Женское здоровье и репродукция: сетевое издание. 2020. № 1(44) URL: <https://journal.gynecology.school/statyi/monohorialnoe-mnogoplodie-preodolenie-trudnostej-v-diagnostike-i-lechenii/> (дата обращения: 10.12.2021)
4. Косовцова, Н.В. Опыт хирургической коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии при беременности моноамниотической двойней / Н.В.Косовцова, Я.Ю.Поспелова, М.В.Павличенко, А.Э.Айтов, В.Ф.Нестеров, А.В.Ершов //Российский вестник акушера-гинеколога.-2022.- №1.- С.85-88.
5. Косовцова, Н.В. Случай дискордантного по полу развития монохориальных диамниотических близнецов/ Н.В. Косовцова, Я.Ю. Поспелова, Т.Б. Третьякова, М.В. Павличенко, Т.В. Маркова, М.А. Бумлите// Российский вестник акушера-гинеколога.-2022.-№2.-С. 97–102.

## ГЛАВА 4. ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ АНАСТОМОЗОВ.

В соответствии с поставленной задачей проанализированы перинатальные исходы у пациенток основной группы и группы сравнения. Для детального изучения перинатальных исходов новорожденные основной группы были разделены на новорожденных - реципиентов и новорожденных-доноров, в группе сравнения разделение детей не проводилось.

Живорождение в основной группе составило 71,6% (86) (45,4% (39) доноров и 54,6% (47) реципиентов детей, в группе сравнения 100 % (60) детей соответственно ( $p < 0,05$ ) (рисунок 24).

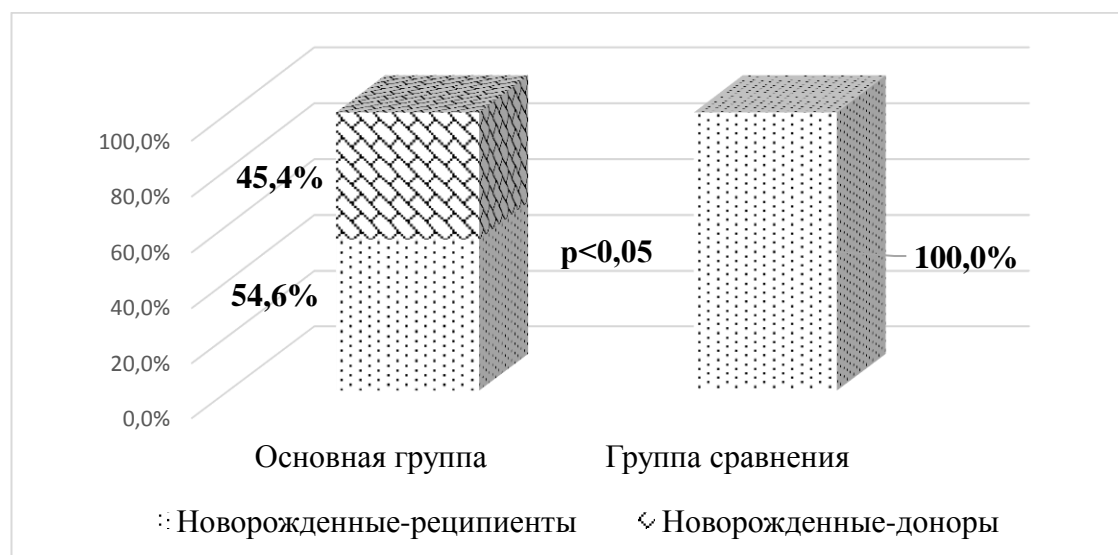


Рисунок 24 – Новорожденные пациенток основной группы и группы сравнения

В основной группе у 28,0% (14) пациенток родился один ребенок из двойни (новорожденные-реципиенты), а в 72,0% (36) родились оба близнеца; в группе сравнения у 100% (60) пациенток родились оба близнеца из двойни ( $p < 0,001$ ). Рождение лишь одного близнеца из двойни в 28,0% (14) случаев основной группы обусловлено: внутриутробной гибелью плода-донора 92,8% после ЛКПА, что чаще связано с его исходным состоянием: селективной задержкой роста, нарушением кровообращения, внутриутробной гипоксией аномальным прикреплением пуповины (краевое и оболочечное). В 7,2% (1) случаев погиб плод-реципиент, имеющий на момент хирургической коррекции тяжелые нарушения

гемодинамики: трикуспидальная регургитация, нарушение кровообращения в пуповине III, реверсная А-волна в венозном протоке). При этом внутриутробная гибель плодов происходила в период с 24 часов до 14 суток после ЛКПА (таблица 36).

Таблица 36 – Структура причин внутриутробной гибели плодов

| Структура осложнений                 | Плод-донор | Плод-реципиент |
|--------------------------------------|------------|----------------|
| Селективная задержка роста плода     | +          |                |
| Нарушение кровотока в пуповине       | +          | +              |
| Аномальное прикрепление пуповины     | +          |                |
| Трикуспидальная регургитация         |            | +              |
| Реверсная А-волна в венозном протоке | +          | +              |

Гестационный возраст (ГВ) в основной группе при живорождении составил: Me - 32,0 (29,0;34,5) недель беременности; в группе сравнения: Me ГВ – 34,0 (33,0;35,0) ( $p < 0,001$ ). Гестационный возраст детей пациенток основной группы был статистически значимо ниже, по сравнению новорожденными пациенток группы сравнения (рисунок 25).

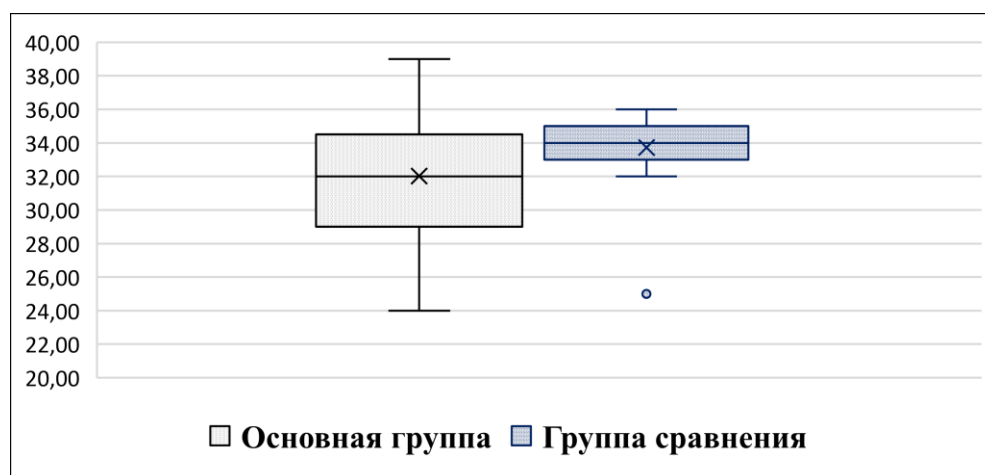


Рисунок 25 – Гестационный возраст новорожденных основной группы и группы сравнения

Наименьшие росто-весовые показатели наблюдались у новорожденных-доноров, по сравнению с новорожденными-реципиентами пациенток основной группы и новорожденными пациенток группы сравнения. Наименьшие росто-

весовые показатели у новорожденных-доноров обусловлены наличием селективной задержки развития на момент родоразрешения ( $p < 0,001$ ) (таблица 37).

Таблица 37– Росто-весовые показатели новорожденных основной группы и группы сравнения

| Параметры | Основная группа (n=86)<br>Me       |                                | Группа сравнения<br>(n=60)<br>Me | Значимость<br>(p)  |
|-----------|------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--|
|           | Новорожденные реципиенты<br>(n=50) | Новорожденные доноры<br>(n=36) |                                  |  |
| Масса, гр | 1935,0<br>(1482,0;1935,0)          | 1480,0<br>(1270,0;1480,0)      | 2260,0<br>(1900,0;2260,0)        | $p_{1-2}=4,0 \times 10^{-03*}$<br>$p_{1-3}=0,12$<br>$p_{2-3}=1,1 \times 10^{-07*}$ |
| Рост, см  | 42,0<br>(39,0;42,0)                | 39,0<br>(37,2;39,0)            | 45,0<br>(43,0;45,0)              | $p_{1-2}=0,03*$<br>$p_{1-3}=0,03*$<br>$p_{2-3}=2,4 \times 10^{-05*}$               |

Примечание: \* различия статистически значимы при  $p < 0,05$

В основной группе диссоциация между плодами до ЛКПА составляла 25,2%, в группе сравнения 6,1 % ( $p < 0,001$ ). На момент рождения диссоциация между новорожденными в основной группе составила 9,8%, в группе сравнения 8,0% ( $p < 0,001$ ). Уменьшение удельного веса диссоциации масс новорожденных основной группы в 3 раза, от срока проведения фетоскопии до родоразрешения, свидетельствует об эффективности ЛКПА при СФФТ (таблица 38).

Таблица 38– Диссоциация масс плодов основной группы и группы сравнения до проведения ЛКПА и на момент рождения

| Параметры   | Основная группа<br>(n=86) | Группа сравнения<br>(n=60) | Значимость<br>(p)         |
|---|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
|   | M(SD)                     | M(SD)                      |                           |
| Диссоциация по массе плодов, % (до ЛКПА)            | 25,2±13,1                 | 6,1±5,7                    | $p=3,79 \times 10^{-15*}$ |
| Диссоциация по массе плодов, % (на момент рождения) | 9,8±3,4                   | 8,0±5,8                    | $p=3,79 \times 10^{-01*}$ |

Примечание: \* различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Тяжелая асфиксия и асфиксия средней степени тяжести статистически значимо чаще встречалась у новорожденных основной группы, по сравнению с

новорожденными группы сравнения ( $p < 0,05$ ) (таблица 39). Это объясняется меньшим гестационным возрастом при рождении и перенесенным СФФТ.

Таблица 39 - Оценка по шкале Апгар новорожденных основной группы и группы сравнения

| Шкала апгар | Основная группа (n=86)          |               |                             |                | Группа сравнения (n=60) |                |
|-------------|---------------------------------|---------------|-----------------------------|----------------|-------------------------|----------------|
|             | Новорожденные реципиенты (n=50) |               | Новорожденные доноры (n=36) |                |                         |                |
|             | 1 мин                           | 5 мин         | 1 мин                       | 5 мин          | 1 мин                   | 5 мин          |
| 0/3 балла   | 14,0%<br>(7)                    | 4,0%<br>(1)   | 13,8%<br>(5)                | -              | 1,7%<br>(1)*            | -              |
| 4/5 баллов  | 26,0%<br>(13)                   | 10,0%<br>(5)  | 25,2%<br>(9)                | 8,4%<br>(3)    | 13,3%<br>(8)*           | -              |
| 6/7 баллов  | 38,0%<br>(19)                   | 54,0%<br>(27) | 47,2%<br>(17)               | 75,0%<br>(27)* | 85,0%<br>(51)*          | 98,3%<br>(59)* |
| 8/9         | 22,0%<br>(11)                   | 32,0%<br>(16) | 13,8%<br>(5)                | 16,6%<br>(6)   | -                       | 1,7%<br>(1)*   |

Примечание: \* различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Показатели количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина у новорожденных исследуемых групп соответствовали референсным значениям (таблица 40).

Таблица 40-Показатели гемограммы у новорожденных основной группы и группы сравнения

| Показатели гемограммы        | Основная группа (n=86)<br>Ме   |                            | Группа сравнения (n=60)<br>Ме | Значимость (p)                        |
|------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
|                              | 1-ая группа (реципиент) (n=50) | 2-ая группа (донор) (n=36) |                               |                                       |
|                              | 3 сутки                        |                            |                               |                                       |
| Лейкоциты, $10 \times 9/л$   | 8,6<br>(7,1;8,6)               | 8,1<br>(7,1;8,1)           | 12,1<br>(8,8;12,1)            | p1-2=0,34<br>p1-3=0,04*<br>p2-3=0,001 |
| Эритроциты, $10 \times 12/л$ | 4,2<br>(3,8;4,2)               | 4,1<br>(3,9;4,1)           | 4,5<br>(4,1;4,5)              | p1-2=0,91<br>p1-3=0,12<br>p2-3=0,06   |
| Гемоглобин, г/л              | 154,5<br>(128;154,5)           | 157,5<br>(134,2;157,5)     | 175,0<br>(156,5;175,0)        | p1-2=0,90<br>p1-3=0,03*<br>P2-3=0,03* |

## Продолжение таблицы 40

| Показатели<br>гемограммы                                | Основная группа<br>(n=86)<br>Ме      |                                  | Группа сравнения<br>(n=60)<br>Ме | Значимость<br>(p)                    |
|---|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|   | 1-ая группа<br>(реципиент)<br>(n=50) | 2-ая группа<br>(донор)<br>(n=36) |                                  |                                      |
| Тромбоциты,<br>10 <sup>9</sup> /л                       | 232,0<br>(198,7;232,5)               | 217<br>(173,5;217,0)             | 251,0<br>(218,0;251,0)           | p1-2=1,0<br>p1-3=0,36<br>p2-3=0,52   |
|   | 5 сутки                              |                                  |                                  |                                      |
| Лейкоциты,<br>10 <sup>9</sup> /л                        | 9,3<br>(8,0;9,3)                     | 9,7<br>(8,3;9,7)                 | 10,7<br>(8,8;10,7)               | p1-2=0,20<br>p1-3=0,66<br>p2-3=0,03* |
| Эритроциты,<br>10 <sup>12</sup> /л                      | 4,0<br>(3,5;4,0)                     | 3,8<br>(3,5;3,8)                 | 3,9<br>(3,5;3,9)                 | p1-2=0,95<br>p1-3=0,62<br>p2-3=0,64  |
| Гемоглобин,<br>г/л                                      | 122,5<br>(113,0;122,5)               | 118,9<br>(106,5;118,9)           | 135,0<br>(114,2;135,0)           | p1-2=0,30<br>p1-3=0,83<br>p2-3=0,26  |
| Тромбоциты,<br>10 <sup>9</sup> /л                       | 305,0<br>(261,0;305,0)               | 320,0<br>(281,2;320,0)           | 387,5<br>(326,2;387,5)           | p1-2=0,32<br>p1-3=0,01*<br>p2-3=0,34 |
| Примечание: * различия статистически значимы при p<0,05 |                                      |                                  |                                  |                                      |

Показатели биохимического анализа крови новорожденных на 3 и 5 сутки соответствовал возрастной норме (p>0,05) (таблица 41).

Таблица 41– Показатели биохимического анализа крови новорожденных основной группы и группы сравнения

| Показатели<br>гемограммы          | Основная группа<br>(n=86)<br>Ме       |                                   | Группа сравнения<br>(n=60)<br>Ме | Значимость<br>(p)                       |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---|
|                                   | Новорожденные<br>реципиенты<br>(n=50) | Новорожденные<br>доноры<br>(n=36) |                                  |   |
|                                   | 3 сутки                               |                                   |                                  |   |
| Белок,<br>г/л                     | 43,0<br>(39,0;43,0)                   | 43,0<br>(37,0;43,0)               | 44,0<br>(41,7;44,0)              | p1-2=0,79<br>p1-3=0,48<br>p2-3=0,23     |
| Креатинин,<br>мкмоль/л            | 57,0<br>(49,0;57,0)                   | 52,0<br>(45,0;52,0)               | 54,0<br>(39,7;54,0)              | p1-2=0,74<br>p1-3=0,60<br>p2-3=0,40     |
| Биллирубин<br>прямой,<br>мкмоль/л | 4,3<br>(0,0;4,3)                      | 5,6<br>(0,0;5,6)                  | 12,2<br>(7,0;12,2)               | p1-2=0,32<br>p1-3=0,001*<br>p2-3=0,001* |



## Продолжение таблицы 41

| Показатели<br>гемограммы                                    | Основная группа<br>(n=86)<br>Me       |                                   | Группа сравнения<br>(n=60)<br>Me | Значимость<br>(p)                   |
|---|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
|   | Новорожденные<br>реципиенты<br>(n=50) | Новорожденные<br>доноры<br>(n=36) |                                  |                                     |
| Биллирубин<br>непрямой,<br>мкмоль/л                         | 18,6<br>(0,0;18,6)                    | 27,0<br>(0,0;27,0)                | 25,2<br>(18,6;25,2)              | p1-2=0,80<br>p1-3=0,32<br>p2-3=0,22 |
|   | 5 сутки                               |                                   |                                  |                                     |
| Белок,<br>г/л   | 46,0<br>(42,6;46,0)                   | 50,5<br>(44,0;50,5)               | 47,3<br>(44,1;47,3)              | p1-2=0,13<br>p1-3=0,06<br>p2-3=0,80 |
| Креатинин,<br>мкмоль/л                                      | 50,4<br>(32,0;50,4)                   | 47,0<br>(31,2;47,0)               | 40,5<br>(37,0;40,5)              | p1-2=0,54<br>p1-3=0,61<br>p2-3=0,20 |
| Биллирубин<br>общий,<br>мкмоль/л                            | 112,5<br>(42,2;112,5)                 | 126,0<br>(38,6;126,0)             | 127,2<br>(111,0;127,2)           | p1-2=1,0<br>p1-3=0,15<br>p2-3=0,19  |
| Биллирубин<br>прямой,<br>мкмоль/л                           | 7,0<br>(0,0;7,0)                      | 7,6<br>(5,0;7,6)                  | 8,4<br>(7,0;8,4)                 | p1-2=0,12<br>p1-3=0,14<br>p2-3=0,37 |
| Биллирубин<br>непрямой,<br>мкмоль/л                         | 4,6<br>(0,0;4,6)                      | 5,7<br>(0,0;5,7)                  | 6,7<br>(5,8;6,7)                 | p1-2=0,27<br>p1-3=0,14<br>p2-3=0,34 |
| Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$ |                                       |                                   |                                  |                                     |

Врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы (стеноз легочного ствола) выявлены у новорожденных основной группы в 2,0 % (новорожденные-реципиенты) случаев, мочевыделительной (гидронефроз I стадии) в 2,0 % (новорожденные-реципиенты) случаев. В группе сравнения чаще встречались пороки опорно-двигательного аппарата (двусторонняя косолапость) в 3,3% и сердечно-сосудистой системы (дефект межжелудочковой перегородки) 3,3 % случаев. Статистически значимой разницы не получено ( $p > 0,05$ ) (таблица 42). Пороки развития ССС у плодов –реципиентов при СФФТ являются осложнением течения синдрома.

Таблица 42– Врожденные пороки развития у новорожденных основной группы и группы сравнения

| Параметры | Основная группа (n=86)          |                             | Группа сравнения<br>(n=60) |
|-----------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|           | Новорожденные реципиенты (n=50) | Новорожденные доноры (n=36) |                            |
| ВПР ОДА   | -                               | -                           | 3,3%(2)                    |
| ВПР ССС   | 2,0%(1)                         | -                           | 3,3%(2)                    |
| ВПР МВС   | 2,0%(1)                         | -                           | -                          |

Поражения ЦНС легкой степени тяжести чаще встречались у новорожденных группы сравнения 16,6%, по сравнению с новорожденными-донорами 2,8% и новорожденными реципиентами 4,0% ( $p>0,05$ ). Поражения ЦНС средней встречались в равных долях у новорожденных пациенток основной группы и группы сравнения ( $p>0,05$ ). Поражение ЦНС тяжелой степени диагностировались статистически значимо чаще у новорожденных пациенток основной группы ( $p<0,05$ ) (таблица 43).

Чаще пневмонией болели новорожденные-реципиенты, по сравнению с новорожденными -донорами и плодами группы сравнения, но статистически значимой разницы не получено ( $p>0,05$ ).

Респираторный дистресс-синдром встречался чаще у новорожденных-доноров в 33,3% случаев, по сравнению с новорожденными группы сравнения ( $p<0,05$ ) (таблица 44).

Таблица 43 – Поражение ЦНС у новорожденных основной группы и группы сравнения

| Параметры   | Основная группа (n=86)          |                             | Группа сравнения (n=60) | Уровень значимости (p)                          |
|---|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|---|
|   | Новорожденные реципиенты (n=50) | Новорожденные доноры (n=36) |                         |   |
| Гипоксически-ишемические поражения ЦНС легкой степени тяжести | 4,0%<br>(2)                     | 2,8%<br>(1)                 | 16,6%<br>(10)           | $p_{1-2}=0,1$<br>$p_{1-3}=0,1$<br>$p_{2-3}=0,2$ |

| Параметры  | Основная группа (n=86)          |                             | Группа сравнения (n=60) | Уровень значимости (p)                |
|--|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|  | Новорожденные реципиенты (n=50) | Новорожденные доноры (n=36) |                         |                                       |
| Гипоксически-ишемические поражения ЦНС средней степени тяжести | 24,0% (12)                      | 25,0% (9)                   | 20,0% (12)              | p1-2=0,36<br>p1-3=0,37<br>p2-3=0,29   |
| Гипоксически-ишемические поражения ЦНС тяжелой степени тяжести | 6,0% (3)                        | 8,3% (3)                    | 1,6% (1)                | p1-2=0,38<br>p1-3=0,05*<br>p2-3=0,04* |
| Примечание: * различия статистически значимы при p<0,05        |                                 |                             |                         |                                       |

Таблица 44- Респираторный дистресс-синдром и пневмония у новорожденных основной группы и группы сравнения

| Параметры   | Основная группа (n=86)          |                             | Группа сравнения (n=60) | Значимость (p)                        |
|---|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|   | Новорожденные реципиенты (n=50) | Новорожденные доноры (n=36) |                         |                                       |
| Пневмония   | 10,0% (5)                       | -                           | 3,3% (2)                | p1-3=0,04*                            |
| Респираторный дистресс-синдром                          | 22,0% (11)                      | 33,3% (12)                  | 15,0% (9)               | p1-2=0,61<br>p1-3=0,18<br>p2-3=0,009* |
| Примечание: * различия статистически значимы при p<0,05 |                                 |                             |                         |                                       |

Таким образом, в большинстве случаев после ЛКПА чаще рождались оба близнеца из двойни. Асфиксия легкой и средней степени тяжести диагностировалась в равных долях у новорожденных исследуемых групп. Асфиксия тяжелой степени достоверно чаще встречалась у новорожденных основной группы, что обусловлено меньшим сроком гестации на момент родоразрешения. Гипоксически-ишемические поражения ЦНС тяжелой степени зафиксированы в большем проценте у новорожденных – доноров, что можно

объяснить особенностями ангиоархитектоники плаценты при их внутриутробном развитии.

Публикации по данной главе диссертации

1. Павличенко, М.В. Оптимизация обследования детей, перенесших фето-фетальный трансфузионный синдром/ М.В.Павличенко, Н.В.Косовцова, М.Н.Зырянов, Ю.А.Липацев, Т.В.Маркова, Я.Ю.Поспелова// Доктор.Ру. -2021.-№1.-С. 50–55.
2. Павличенко, М.В. Опыт применения различных методик лазерной коагуляции плацентарных анастомозов с целью купирования синдрома фето-фетальной трансфузии у монохориальных диамниотических двоен/ М.В. Павличенко, Н.В. Косовцова, Т. В. Маркова, Я.Ю. Поспелова// Уральский медицинский журнал. – 2021. – № 3. – С. 4-13.

## ГЛАВА 5. СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ СИНДРОМА ФЕТО-ФЕТАЛЬНОЙ ТРАНСФУЗИИ У МОНОХОРИАЛЬНЫХ ДИАМНИОТИЧЕСКИХ ДВОЕН

С целью выявления наиболее значимых предикторов благоприятного исхода ЛКПА был проведен корреляционный анализ, в ходе которого удалось установить высокую степень корреляции неблагоприятного исхода с наличием кардиомегалии и трикуспидальной регургитации у плода-реципиента (коэффициент корреляции 1,00), наличием хронических заболеваний бронхолегочной и мочевыделительной системы (коэффициенты корреляции 0,27 и 0,31), наличие у пациенток в анамнезе оперативных гинекологических вмешательств (коэффициент корреляции 0,47), дисбиоз влагалища (коэффициенты корреляции 0,24), стадии СФФТ III (коэффициент корреляции 0,16), большое количество анастомозов (коэффициент корреляции 0,17), расположение плаценты по передней стенке (коэффициент корреляции 0,22). На основании выявленных корреляционных связей, проводился регрессионный анализ (множественная регрессия) с целью выявления наиболее информативной совокупности признаков, влияющих на исход лазерной коагуляции плацентарных анастомозов (рисунок 26).

После математической обработки результатов исследования методом дискриминантного анализа определен способ прогнозирования неблагоприятного исхода лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у монохориальных диамниотических двоен, который заключается в определении диагностического индекса (DI) по формуле:

$$DI = X_1 \times ЗУТ + X_2 \times ОКА + X_3 \times КМ + X_4 \times ДВ - Const$$

где:

ЗУТ – заболевания урогенитального тракта матери

ОКА – общее количество анастомозов плаценты

КМ – кардиомегалия

ДВ – Дисбиоз влагалища

$X_1, X_2, X_3, X_4$  – коэффициенты, при

$X_1=4,286$

$X_2=-0,130$

$X_3=90,318$

$X_4=2,346$

$Const=-45,671$

При  $DI$  более 0,8 делают заключение о высоком риске неблагоприятного исхода беременности после фетоскопического вмешательства, а при  $DI$  менее 0,8 пациентка относится к группе низкого риска неблагоприятного исхода беременности после фетоскопического вмешательства. Чувствительность – 98,7 %, специфичность метода – 98,9 %, ROC-кривая, характеризующая разработанную модель приведена на рисунке 27.

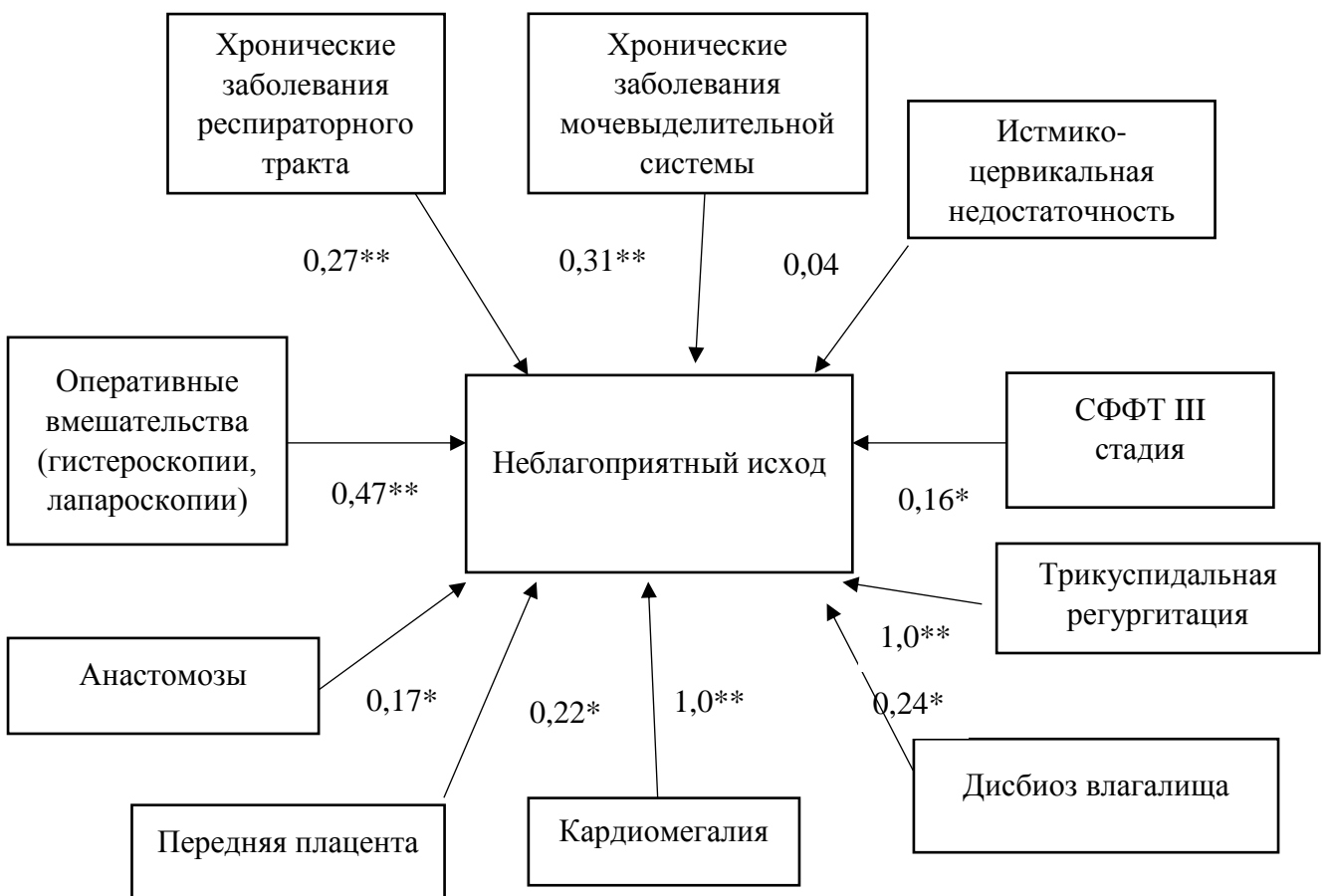


Рисунок 26- Схема корреляционных связей

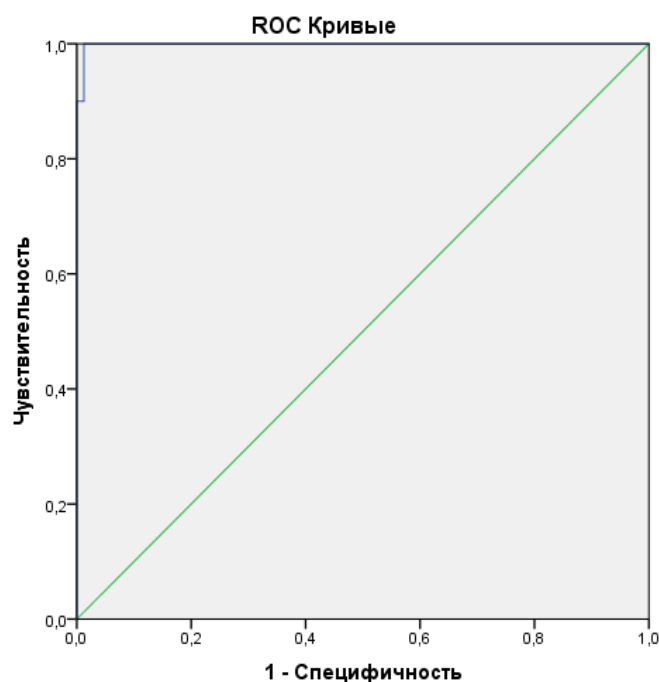


Рисунок 27 - ROC-кривая модели прогноза исхода ЛКПА. Площадь под кривой  $0,99 \pm 0,0; 95\% [0,99 \div 1,00]$

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC (area under roc curve - площадь под roc-кривой, с англ.) составил  $0,99 \pm 0,0$ , ДИ  $0,99-1,0$  при  $p < 0,001$ , что соответствует высокому качеству модели прогнозирования риска неблагоприятного исхода лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у монохориальных диамниотических двоен после применения фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.

| Область | Стандартная ошибка | Асимптотическая значимость | Асимптотический 95% доверительный интервал |                 |
|---------|--------------------|----------------------------|--|-----------------|
|         |                    |                            | Нижняя граница                             | Верхняя граница |
| ,999    | ,002               | 3,012E-07                  | ,995                                       | 1,000           |

Выбор порога отсечения и определение чувствительности (Se) и специфичности (Sp) результирующего значения DI вычислены в ROC анализе программы SPSS Statistica 23. Порог отсечения отбирался исходя из оптимального соотношения Se и Sp. По результатам теста, точка отсечения равна 0,8. По итогам скользящего экзамена в регламенте SPSS чувствительность параметров

прогнозирования риска неблагоприятного исхода лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у монохориальных диамниотических двоен после применения фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов составила 98,7%, специфичность – 98,9% .



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром фето-фетальной трансфузии до настоящего времени остается одним из значимых осложнений монохориального многоплодия, частота которого составляет от 10,0% до 15,0%. Наличие плацентарных анастомозов между сосудистыми сетями плодов из двойни ведет к нарушению системы гемоциркуляции в монохориальной плаценте. Лазерная коагуляция плацентарных анастомозов является единственным патогенетическим способом коррекции синдрома трансфузии. Благоприятными исходами ЛКПА принято считать рождение хотя бы одного плода из двойни.

Диагностика СФФТ осуществляется по средствам стандартной ультразвуковой картины: маловодия у плода-донора и многоводия у плода-реципиента, начиная с 16 недели беременности. Более ранние УЗ-признаки СФФТ распознать крайне сложно.

Единственно доказанной причиной развития СФФТ при монохориальном многоплодии является наличие сосудистых анастомозов между сосудистыми сетями обоих плодов, а так же неравномерное распределение плацентарных площадок плода-донора и плода-реципиента. Особенности гемоциркуляции плодов приводит к прогрессированию СФФТ, а отсутствие своевременной помощи приводит к более тяжелым внутриутробным поражениям плодов и их гибели.

Структура осложнений лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при монохориальном многоплодии включает: преждевременное излитие околоплодных вод, отслойка хориона и амниотических оболочек, септостомия, рецидив СФФТ, синдром анемии-полицитемии, гибель одного плода из двойни, зеркальный синдром [33,89,127]. При этом преждевременное излитие околоплодных вод занимает лидирующую позицию в структуре осложнений лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у пациенток с синдромом трансфузии и составляет 15,0%-34,0% [86]. ПРПО после ЛКПА является причиной ранних и сверхранних преждевременных родов, а так же способствует

внутриматочному инфицированию плодов, что является основным фактором, повышающим летальность и заболеваемость плодов при синдроме трансфузии [108,130].

В ходе нашего исследования были изучены особенности клинико-анамнестического анамнеза, инфекционного статуса, УЗ картины и сосудистого рисунка плацент пациенток. Особое внимание уделялось состоянию местного иммунитета и микробиоценоза влагалища, качественной и количественной оценки сосудистой системы плодов во время фетоскопии и в послеродовом периоде.

Поиск предикторов благоприятного прогноза лазерной коагуляции плацентарных анастомозов проводился нашими и зарубежными коллегами, отечественных работ крайне мало [2,3,4,9,11,15].

Wang X.X. et al. в ходе своего исследования отмечают совокупное влияние эндокринной патологии, хронических очагов инфекции, состояние общего и локального иммунитета на развитие таких осложнений беременности как: самопроизвольный выкидыш, хориоамнионит, ПРПО, преждевременные роды и мертворождение для одноплодных беременностей [125].

По полученным в ходе исследования данным, одной из причин, повышающей риск ПРПО после ЛКПА, является наличие хронических заболеваний урогенитального и респираторного тракта, наличие в анамнезе эндоскопических и полостных операций на органах репродуктивной системы. Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы, опубликованных по результатам исследований одноплодных беременностей и представлены в работах Шадеевой Ю.А. по большинству параметров [27].

В нашем исследовании впервые проводился анализ причин ПРПО у монохориальных диамниотических двоен после ЛКПА. В ходе исследования, ПРПО после ЛКПА чаще наблюдалось у пациенток с дисбиозом (с превалированием анаэробной микрофлоры) на фоне снижения локального иммунитета влагалища, выявленного на этапе дооперационного обследования. Пациенткам основной группы перед ЛКПА проводилась антибактериальная

терапия с учетом чувствительности к антимикробным препаратам с последующим контролем «Фемофлор 16». В контрольных образцах патогенная и условно-патогенная микрофлора не выявлялась либо определялась в диагностически незначимом титре ( $<10^4$  КОЕ/мл), а концентрация *Lactobacillus spp.* была снижена. Опираясь на полученные результаты, сделан вывод, что лечебные мероприятия, ограниченные экстренностью коррекции СФФТ, недостаточны для восстановления микробиоценоза влагалища. Из чего следует, что диагностику и лечение дисбиоза влагалища необходимо производить в I триместре беременности с последующим достижением состояния нормоценоза.

Сформировавшаяся на фоне беременности ИЦН при СФФТ по нашим данным, не повлияла на результаты внутриутробного лечения, в отличие от причин самопроизвольных выкидышей при одноплодных беременностях, что можно объяснить купированием многоводия у плода-реципиента и антибиотикопрофилактикой перед операцией ЛКПА.

В ходе литературного поиска, представлены данные о повышении риска спонтанных преждевременных родов после проведения фетоскопии в отсутствие лечения ИЦН и снижение частоты сверхранных и ранних преждевременных родов у пациенток с СФФТ после лечения ИЦН при ЛКПА [5,7,11,18,64]. В нашем исследовании, коррекция ИЦН проводилась на дооперационном этапе. Пациенткам, с некоррегированной ИЦН, лазерная коагуляция плацентарных анастомозов не проводилась.

При анализе исходов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов, кардиомегалия и трикуспидальная регургитация были зафиксированы во всех случаях с неблагоприятным исходом ЛКПА. Нарушения кровообращения у близнецов на фоне длительного течения синдрома трансфузии с формированием кардиомегалии и трикуспидальной регургитации у плода-реципиента, печеночной недостаточности, портальной гипертензии, асцита было описано в трудах зарубежных коллег Reyna-Villasmil E. и Tollenaar L.S.A и являлись предикторами неблагоприятных перинатальных исходов [105,117].

Рядом ученых были предоставлены данные о лучшей выживаемости плодов при IV стадии синдрома трансфузии по сравнению с III стадией [34,46], а так же данные о снижении выживаемости плодов с повышением стадии синдрома трансфузии, при этом авторами не была найдена взаимосвязь между исходом оперативного лечения и гестационным сроком на момент постановки диагноза, расположением плаценты, ультразвуковыми маркерами СФФТ [34,44,85,94]. В нашем исследовании ЛКПА проводилась в большинстве случаев при II-III стадии синдрома трансфузии, поэтому мы не смогли достоверно оценить эффективность ЛКПА в зависимости от стадии синдрома ввиду малого количества случаев СФФТ IV стадии.

В ходе многоцентровых зарубежных исследований были выделены основные причины, влияющие на неблагоприятный исход для плода-донора: задержка роста 30% и более, отсутствие конечного диастолического кровотока в артериях пуповины, аномалия прикрепления пуповины к плаценте (краевое, оболочечное), большое количество плацентарных анастомозов [57,60,62, 94,95,99,112]. В нашем исследовании внутриутробная гибель плода-донора произошла в 28,0% случаев по аналогичным причинам.

При анализе типа сосудистых рисунков плацент у пациенток с СФФТ при неблагоприятных исходах ЛКПА, по данным литературы, являются: большое количество плацентарных анастомозов, наличие артерио-артериального магистрального анастомоза при условии отсутствия артерио-венозного анастомоза от плода-реципиента к плоду-донору [79,117,126]. По данным нашего исследования большее количество благоприятных исходов ЛКПА регистрировались при типе сосудистого рисунка «А» (один крупный АВ анастомоз магистрального типа) и «В» (два и более крупных АВ анастомоза магистрального типа). Большое количество анастомозов одинакового диаметра сопровождалось большим процентом осложнений.

Краевое или оболочечное прикрепление пуповины плода-донора ряд авторов связывает с худшими показателями выживаемости этих плодов [112,119]. При

вариантах прикрепления пуповин «центральное - центральное» и «краевое-краевое» наблюдалось меньшее количество осложнений ЛКПА.

При оценке влияния инфекционного фактора на исход беременности мы опирались на факт или отсутствие преждевременного излития околоплодных вод, который до настоящего времени занимает лидирующую позицию в структуре осложнений лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у пациенток с синдромом трансфузии и составляет 15,0%-34,0% [86]. ПРПО после ЛКПА является причиной ранних и сверхранних преждевременных родов, а так же способствует внутриматочному инфицированию плодов, что является основным фактором, повышающим летальность и заболеваемость плодов при синдроме трансфузии [108,130]. В ходе литературного поиска мы не нашли фактов подтверждающих инфекционный генез ПРПО после ЛКПА.

В нашем исследовании преждевременное излитие околоплодных вод после ЛКПА произошло в 35,0% (21) случаев у пациенток с СФФТ в разные сроки беременности (с 22 до 32 недель), в 3,3% случаев у пациенток с нормально протекающей беременностью при монохориальном типе плацентации. Большее количество пациенток с анаэробным дисбиозом 66,6% и сниженным количеством *Lactobacillus spp.* (менее 80-100% от общей бактериальной массы) встречалось при ПРПО после ЛКПА.

В нашем исследовании меньшая концентрация *Lactobacillus spp.* выявилась в группе с ПРПО 66,6% по сравнению с подгруппой без ПРПО 79,4%, но статистически значимой разницы получено не было ( $p>0,05$ ). Снижение количества *Lactobacillus spp.* у пациенток с ПРПО при монохориальном многоплодии сопоставимы с данными Bennett P.R. et. al., где авторы отмечают низкие показатели *Lactobacillus spp.* и высокие показатели условно-патогенной и патогенной микрофлоры во влагалищном отделяемом при одноплодных беременностях с ПРПО и преждевременными родами [37].

Paules C. и Oh K.J., в своих работах указывают на корреляционную связь между наличием инфекционного агента во влагалище и цервикальном канале с наличием хориоамнионита, ИЦН, разрывами плодных оболочек и

преждевременными родами для одноплодных беременностей [98,100]. В нашем исследовании у пациенток при монохориальном многоплодии с ПРПО после ЛКПА чаще производилась коррекция ИЦН 57,1% в дооперационном периоде по сравнению с группой, где ПРПО после ЛКПА зафиксировано не было ( $p>0,05$ ). Причиной укорочения длины цервикального канала у пациенток с ПРПО могло послужить не только выраженное многоводие плода-реципиента, но и дисбиоз влагалища на фоне угнетения локального иммунитета.

Всем пациенткам, вошедшим в исследование, при выявлении патогенной и условно-патогенной флоры в диагностически значимом титре ( $>10^4$  КОЕ/мл) проводилась санация влагалища антибактериальными препаратами. После окончания курса антибактериальной терапии производился контроль «Фемофлор 16», по результатам которого, патогенные и условно-патогенные микроорганизмы не выявлялись либо определялись в диагностически не значимом титре ( $<10^4$  КОЕ/мл), при этом концентрация *Lactobacillus spp* была снижена. Несмотря на проводимое лечение до ЛКПА в 35% происходило преждевременное излитие околоплодных вод.

Учитывая полученные данные, мы пришли к выводу, что коррекция дисбиоза влагалища должна включать не только курс антибактериальной терапии, но и дальнейшее проведение иммунокоррекции и восстановление лактофлоры. Быстрое развитие синдрома фето-фетальной трансфузии либо диагностика его в поздних стадиях требует незамедлительной ЛКПА, что подразумевает максимальное сокращение времени на подготовку пациентки к фетоскопии. Исходя из вышесказанного, целесообразно диагностику и лечение дисбиоза влагалища с дальнейшим восстановлением микрофлоры проводить в сроках до предполагаемой манифестации синдрома фето-фетальной трансфузии (до 15-16 недель беременности).

В ходе поиска и исследования соответствующей литературы не найдено нормативов и критериев по оценке локального иммунитета влагалища у беременных женщин. Обзоры литературы дают ссылки на референсные

показатели INF- $\gamma$ , IFN- $\alpha$  в крови, используемые для оценки общего иммунного статуса пациентов.

По данным единичных наблюдений в большинстве случаев ПРПО (более 70%) инициаторами воспалительного процесса в условиях измененного иммунного ответа, обусловленного беременностью, являются представители условно - патогенной микрофлоры [5], что подтверждает наше исследование: дисбиоз влагалища в сочетании со снижением концентрации INF- $\gamma$  и повышением концентрации IFN- $\alpha$ , способствует увеличению рисков ПРПО после ЛКПА. Данное исследование проводилось впервые у пациенток с МХДА двойнями после ЛКПА и по праву может считаться уникальным.

В работах Низяевой Н.В. при ПРПО была выявлена взаимосвязь воспалительных изменений плаценты с наличием инфекционного агента. Однако выявление возбудителя (методом ПЦР) происходила менее чем в половине случаев [20]. При оценки гистологической картины последов пациенток обеих групп, признаки острого хориоамнионита достоверно чаще встречались в основной группе. При иммуногистохимическом анализе последов и амниотических оболочек выявлен высокий уровень экспрессии CD 163 и CD 68 у пациенток основной группы, что свидетельствует о наличие острого или хронического воспалительного процесса в тканях плаценты и плодных оболочек и наглядно иллюстрирует большего процента ПРПО у беременных с СФФТ, обусловленные влиянием условно – патогенных анаэробных бактерий на экстраэмбриональные структуры и аутоиммунных процессов, вызванных развитием плодов и внутриутробным вмешательством.

По нашему мнению, состояние дисбиоза не влечет за собой ПРПО при МХДА двойнях, но, вероятно, проведение инвазивной внутриутробной операции провоцирует воспалительную реакцию в плодных оболочках на фоне преобладания анаэробной флоры. Zhao D., в своей работе говорит о том, что синдром трансфузии может быть непосредственным фактором развития неспецифического внутриутробного воспаления, а его коррекция усугубляет данную ситуацию. Этому способствует: большой диаметр фетоскопа  $d$  3-4 мм,

который увеличивает площадь травматизации плодных оболочек, а так же использование лазерной энергии большой мощности, вызывает некроз плаценты и активирует факторы «материнского антифетального отторжения» [132].

Данные, полученные в ходе исследования, подтверждают, что лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты является наиболее оптимальным методом лечения ФФТС II-IV стадии и снижает перинатальную заболеваемость и смертность.

Полученные результаты исследования, посвященные дооперационным и интраоперационным предикторам благоприятных исходов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у пациенток с СФФТ, показали целесообразность комплексной дооперационной оценки клиничко-anamнестических, лабораторно-клинических, ультразвуковых данных и микробиоценоза влагалища, оценке количества и качества анастомозов перед их коагуляцией. Результаты данного исследования позволяют персонафицировано подходить к выбору профилактики осложнений внутриутробной коррекции синдрома трансфузии. Обследование пациенток с монохориальным многоплодием, учитывая особенности течения и осложнений, возникающих во время беременности, необходимо начинать с I триместра. Заблаговременно производить санацию очагов инфекции, коррекцию дисбиоза влагалища у пациенток.

Проведенное исследование и полученные результаты позволили разработать алгоритм ведения беременности пациенток с монохориальными диамниотическими двойнями после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов (рисунок 28).

Дальнейшие перспективы в разработке данной темы связаны с поиском эффективных способов раннего прогнозирования специфических осложнений монохориального многоплодия в I триместре беременности, определяющему персонафицированный подход в диагностике и лечении данных состояний.



## Алгоритм ведения пациенток с монохориальной диамниотической двойней

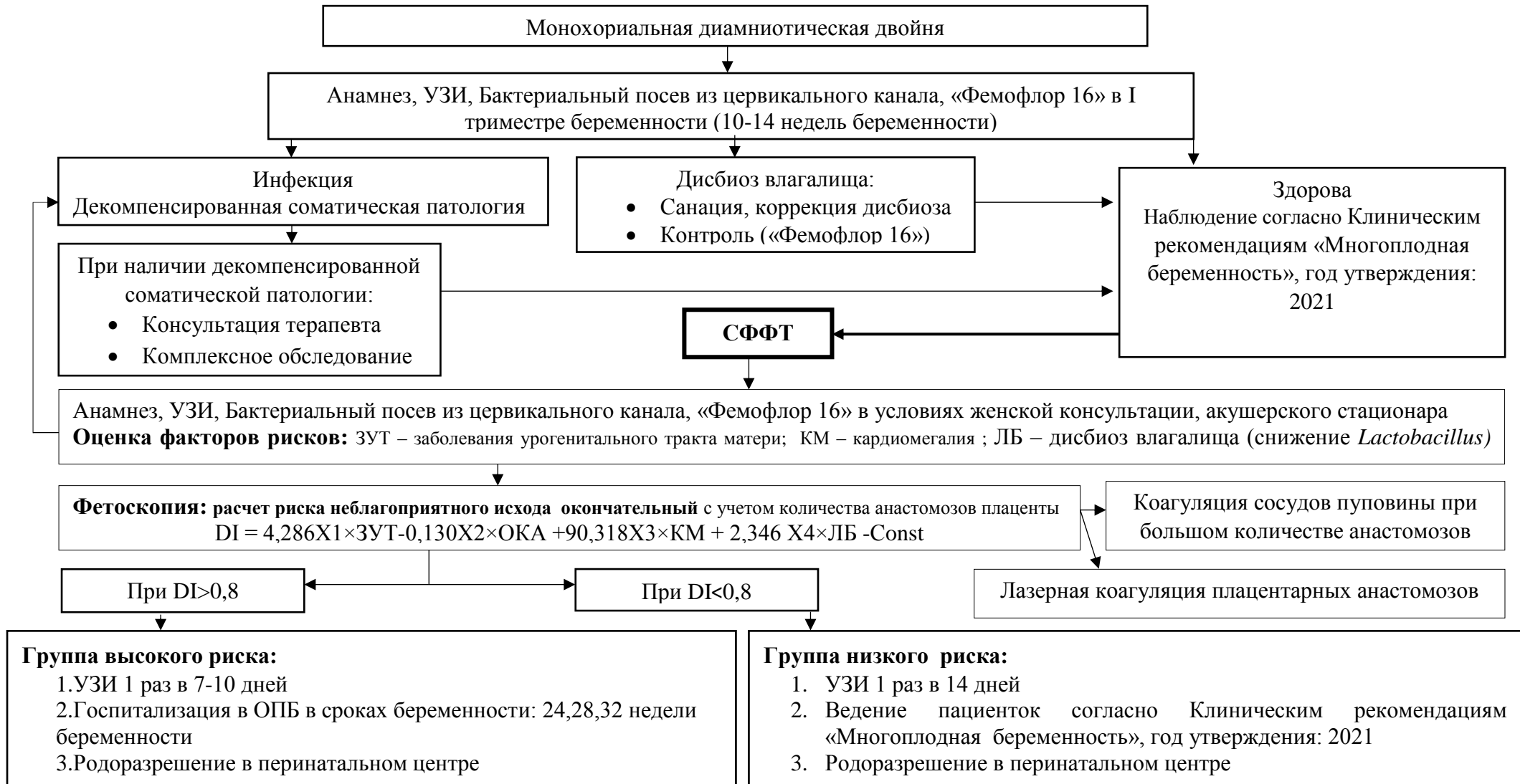


Рисунок 28 – Алгоритм ведения пациенток с монохориальными диамниотическими двойнями после ЛКПА

## ВЫВОДЫ

1. Неблагоприятные исходы лазерной коагуляции плацентарных анастомозов ассоциированы с наличием у пациенток хронических очагов инфекции респираторного тракта (ОШ=3,71 (95%ДИ 1,0;13,8);  $p=0,05$ ), мочевыделительной системы (ОШ=3,71 (95%ДИ 1,12;12,3);  $p=0,03$ ) и хирургическими вмешательствами на органах малого таза в анамнезе (ОШ=0,14 (95%ДИ 0,07;0,31);  $p<0,05$ ). Отсутствие кардиомегалии и трикуспидальной регургитации у плодов-реципиентов является ультразвуковым маркером благоприятного исхода лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.

2. Ангиоархитектоника плаценты при синдроме фето-фетальной трансфузии при благоприятном исходе лазерной коагуляции плацентарных анастомозов характеризуется наличием крупных артерио-венозных плацентарных анастомозов в совокупности с «центрально-центральным» и «центрально-краевым» вариантами прикрепления пуповин. У монохориальных диамниотических двоен с синдромом фето-фетальной трансфузии чаще встречается большее количество анастомозов, сосудистые рисунки с двумя и более артерио-венозными анастомозами («Тип В» и «Тип D») (ОШ=5,23 (95%ДИ 2,13;12,8);  $p<0,001$ ).

3. Дисбиоз влагалища (ОШ=2,67 (95%ДИ 1,57;4,53);  $p<0,05$ ), дисбаланс интерферонового статуса в виде снижения уровня интерферона гамма  $1,2\pm 0,1$  нг/мл и повышения интерферона альфа  $20,5\pm 9,0$  нг/мл в сочетании с высоким уровнем экспрессии CD 163 и CD 68 в плаценте и плодных оболочках у пациенток после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов являются факторами риска преждевременного излития околоплодных вод ( $p<0,05$ ).

4. У новорожденных после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов чаще встречаются асфиксия (ОШ=0,27 (95%ДИ 0,13;0,57);  $p<0,05$ ) и гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы тяжелой степени (ОШ=0,15 (95%ДИ 0,03;0,75);  $p<0,05$ ), что обусловлено меньшим сроком родоразрешения и перенесенным синдромом фето-фетальной трансфузии.

5. На основании способа прогнозирования исходов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов после коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии у монохориальных диамниотических двоен с чувствительностью 98,7% и специфичностью 98,9% разработан алгоритм ведения беременных с монохориальным многоплодием, перенесших лазерную коагуляцию плацентарных анастомозов при синдроме фето-фетальной трансфузии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациенткам с монохориальными диамниотическими двойнями в I триместре беременности, помимо стандартного обследования, необходимо проводить тест «Фемофлор 16»

- При выявлении острой и/или хронической соматической патологии, все пациентки должны быть обследованы у смежных специалистов с последующей коррекцией состояния пациенток.

- При диагностированной урогенитальной инфекции должна быть проведена санация влагалища с последующим восстановлением микробиоценоза влагалища. После лечения проводится контрольный тест «Фемофлор 16».

2. Пациентки с диагностированным синдромом фето-фетальной трансфузии маршрутизируются в акушерский стационар федеральных медицинских организаций третьей группы. Для выявления дисбиоза влагалища дополнительно к общему обследованию проводится тест «Фемофлор 16».

3. При наличии:

- Соматической патологии проводится комплексное обследование с привлечением смежных специалистов. При достижении компенсации патологии – проводится лазерная коагуляция плацентарных анастомозов.

- При выявлении кардиомегалии и трикуспидальной регургитации у плода-реципиента – проводится коагуляция сосудов пуповины.

- При визуализации большого количества анастомозов (более 23) в ходе лазерной коагуляции плацентарных анастомозов производится конверсия на коагуляцию сосудов пуповины.

- При диагностированном дисбиозе влагалища проводится санация влагалища с дальнейшим проведением коагуляции плацентарных анастомозов.

При компенсации состояния пациентки проводится фетоскопия.

4. При отсутствии отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и декомпенсированной соматической патологии, требующей дальнейшего обследования и консультации смежных специалистов, пациентке проводится лазерная коагуляция плацентарных анастомозов.

Определяются пациентки группы высокого риска и группы низкого риска по неблагоприятному исходу лазерной коррекции плацентарных анастомозов.

Пациентке предоставляется информация о вариантах коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии: лазерная коагуляция плацентарных анастомозов, коагуляция сосудов пуповины, фетоцид плода с ультразвуковыми признаками осложненного течения синдрома фето-фетальной трансфузии (выраженная кардиомегалия, выраженная трикуспидальная регургитация, отечный синдром). Оформляется информированное согласие на проведение оперативного вмешательства.

Перед проведением фетоскопии, производится предварительный расчет рисков по формуле без учета количества анастомозов.

- Во время проведения фетоскопии производится подсчет количества анастомозов. При наличии большого количества анастомозов (более 23) производится конверсия на коагуляцию сосудов пуповины.

- При категорическом отказе пациентки от коагуляции сосудов пуповины производится лазерная коагуляция плацентарных анастомозов

- Окончательный расчет риска по прогнозированию неблагоприятного исхода лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у монохориальных диамниотических двоен после применения фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов по формуле:

$$DI = X1 \times ЗУТ + X2 \times ОКА + X3 \times КМ + X4 \times ДВ - Const$$

Определяются пациентки группы высокого риска и группы низкого риска по неблагоприятному исходу лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.

Группа высокого риска неблагоприятного исхода беременности после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов:

1. Ультразвуковое исследование 1 раз в 7-10 дней
2. Госпитализация в отделение патологии в сроках беременности: 24,28,32 недели беременности
3. Родоразрешение в акушерских стационарах федеральных медицинских организаций третьей группы.

Группа низкого риска неблагоприятного исхода беременности после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов:

1. Ультразвуковое исследование 1 раз в 14 дней
2. Ведение пациенток согласно Клиническим рекомендациям «Многоплодная беременность» Год утверждения: 2021
3. Родоразрешение в акушерских стационарах федеральных медицинских организаций третьей группы.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ALARA – «as low as reasonable achievable»- разумно низко, насколько возможно

АА- артерио-артериальные анастомозы

АВ – артерио-венозные анастомозы

ВВ – вено-венозные анастомозы

ГВ - гестационный возраст

Me –Медиана

ВК – вертикальный карман

ВИР – время изволюмического расслабления

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ИАЖ – индекс амниотической жидкости

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

IR– индекс резистентности

ЛКПА – лазерная коагуляция плацентарных анастомозов

КСП – коагуляция сосудов пуповины

МРТ – магнитно-резонансная томография

СФФТ – синдром фето-фетальной трансфузии

СОП – синдром олигурии-полиурии

САП - синдрома анемии-полицитемии

СОАП - синдром обратной артериальной перфузии

СПАТ- синдром псевдоамниотических тяжей

УЗИ – ультразвуковое исследование

VpCMA – скорость кровотока в средней мозговой артерии

МХДА – монохориальные диамниотические двойни

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

IFN- $\alpha$  – интерферон альфа

IFN- $\gamma$  -интерферон гамма

ХХА - хронический хориоамнионит

ОХА – острый хориоамнионит

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Башмакова, Н.В. Оценка эффективности фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у женщин, беременных монохориальной диамниотической двойней / Н.В.Башмакова, А.Э.Айтов, Н.В.Косовцова и др. //Доктор.Ру. -2021.- №1.- С.33–37.
2. Бугеренко, А.Е. Синдром фето-фетальной трансфузии. Пятнадцатилетний опыт фетоскопического лечения / А.Е.Бугеренко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.-2021.- №5.- С.58-62.
3. Бугеренко, А.Е. Ангиоархитектоника плаценты при синдроме фето-фетальной трансфузии у беременных с монохориальной двойней. Перинатальные исходы / А.Е.Бугеренко, Д.И.Суханова, Я.С.Донченко и др. // Акушерство и гинекология.- 2019.- №5.- С.63-69.
4. Бугеренко, А.Е. Септостомия во время фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов при синдроме фето-фетальной трансфузии / А.Е.Бугеренко, Л.Н.Щербакова, О.Б.Панина // Гинекология. - 2021.- №4.- С.324–329.
5. Енькова, Е.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды. Современные представления об этиологии и патогенезе (краткий обзор литературы) / Е.В.Енькова, А.С.Фомина, О.В. Хоперская и др. // Вестник новых медицинских технологий: [Электронный ресурс]. -2020. -№6.
6. Журавлева, Л.Н. Система интерферона у недоношенных новорожденных с врожденными пневмониями и респираторных дистресс-синдромом / Л.Н. Журавлева //Охрана материнства и детства .- 2018.-№ 1 .- С.5-8.
7. Каганова, М.А. Особенности микробиоты цервикального канала при дородовом излитии околоплодных вод и доношенной беременности / М. А.Каганова, Н.В.Спиридонова, А.В.Казакова и др. // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С.77-84.

8. Кононова, И.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии : прогнозирование, лечение, реабилитация: дис. ... д-ра мед. наук /И.Н.Кононова.-Челябинск, 2017.- 231с.
9. 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.
10. Кошелева, О.В. Аномальное повышение уровня трансаминаз у беременной женщины с осложненным течением холестатического гепатоза / О.В.Кошелева, М.А.Качковский // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки.- 2018. -№2.- С.89-96.
11. Краснопольский, В.И. Ведение беременности и родов при многоплодной беременности / В.И.Краснопольский, С.В.Новикова, Е.Б.Цивцивадзе и др. // Альманах клинической медицины. -2015.- №37.- С.32–40.
12. Левкович, М.А. Особенности цитокиновой регуляции при хронической плацентарной недостаточности/ М.А.Левкович, Т.Г.Плахотя, Е.М.Бердичевская и др. // Современные проблемы науки и образования: [Электронный ресурс]. – 2016. – № 4.
13. Луцкий, А.А. Интерферон- $\gamma$ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа / А.А.Луцкий, А.А.Жирков, Д.Ю.Лобзин и др.// Журнал инфектологии.- 2015.-№ 4.- С.10-22.
14. Мерц, Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии / Э.Мерц.- Москва: МЕДпресс-информ, 2011.– С.512-585.
15. Михайлов, А.В. Основные осложнения операции фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме / А.В.Михайлов, А.Н.Романовский, А.А.Кузнецов и др. // Таврический медико-биологический вестник. -2018. -№2.-Вып.2.- С.189-194.
16. Михайлов, А.В. Повторное применение фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при рецидиве фето-фетального



- трансфузионного синдрома / А.В.Михайлов, А.Н.Романовский, Ф.А.Овсянников и др. / Трансляционная медицина.-2018.-№3.-С.66-69.
17. Михайлов, А.В. Передовые клинические практики и технологии в акушерстве: клиническое руководство/ А.В.Михайлов, А.Н.Романовский, А.А.Кузнецов и др.- Санкт-Петербург: РИЦ ПСПбГМУ, 2019.- С. 827-853.
18. Михалев, С.А. Роль урогенитальной инфекции в развитии спонтанных преждевременных родов / С.А.Михалев, И.И.Бабиченко, Н.К.Шахбазян и др. // Проблемы репродукции.- 2019.- №2.- С.93-99.
19. Нестерова, И.В. Нейтрофильные гранулоциты: новые роли старых игроков / И.В.Нестерова, Н.В.Колесникова, Г.А.Чудилова и др. // Физиология и патология иммунной системы. – 2014. – № 10. – С. 3–25.
20. Низяева, Н.В. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек плаценты и пуповины / Н.В.Низяева //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 3. – С. 180-188.
21. Ордянц, И.М. Современные подходы к диагностике плацентарной недостаточности по данным кардиотокографии / И.М.Ордянц, У.Т.Мехдиева, А.М.Савичева // Исследования и практика в медицине. - 2018.- №3.- С.96-101.
- 22.Подгорная, А.В. Биоценоз влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом на фоне лечения рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2b / А.В.Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев // Акушерство, гинекология и репродукция.- 2019.- №3.- С.211-216.
23. Семенова, Э.Р. Редкий случай остро развившегося фето-фетального трансфузионного синдрома с поздней манифестацией при монохориальной диамниотической двойне / Э.Р.Семенова, И.Г. Филиппова, И.А.Просвирнин // Пренатальная диагностика.- 2018.- №3.- 276-281.
24. Сергеева, А.В. Состояние влагалищного биоценоза как фактор риска возникновения различных вариантов преждевременных родов /

- А.В.Сергеева, Н.Ю.Каткова, О.И.Бодрикова и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. -2020.- №1.- С.51–57.
25. Синякова, А.А. Особенности микрофлоры влагалища в первом триместре у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / А.А.Синякова, Е.В.Шипицына, О.В.Будиловская и др.// Журнал акушерства и женских болезней.- 2018.- №5.- С.32-41.
26. Тошева, И.И. Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек / И.И.Тошева, Г.А.Ихтиярова // РМЖ. Мать и дитя.- 2020.- №1.- С.16-19.
27. Шадеева, Ю.А., Гурьева В.А., Николаева М.Г., Евтушенко Н.В. Прогнозирование риска внутриутробной инфекции плода при сверхранных и ранних преждевременных родах, индуцированных разрывом околоплодных оболочек / Ю.А.Шадеева, В.А.Гурьева, М.Г.Николаева и др. //Акушерство, гинекология и репродукция. - 2020. - №4.- С.490-501
28. Шульженко, А.Е. Рецидивирующие смешанные инфекции урогенитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета / А.Е.Шульженко, Р.В.Щубелко, И.Н.Зуйкова // Consilium medicum.- 2016 .-№6.- С.87-93.
29. Akkermans, J. Impact of laser power and firing angle on coagulation efficiency in laser treatment for twin-twin transfusion syndrome: An ex vivo Placenta Study / J.Akkermans, L.Donk, S.H.P.Peeters et al. // Fetal Diagn Ther. 2017.-Vol.42, №3.- P.204-209.
30. Akkermans, J. Twenty-five years of fetoscopic laser coagulation in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review / J.Akkermans, S.H.P.Peeters, F.J. Klumper et al. // Fetal Diagn. Ther. — 2015.- Vol.45.- P.12-15.
31. Alahakoon, T.I. Distribution of monocyte subsets and polarization in preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction/ T.I. Alahakoon, H.Medbury, H.Williams et al. // Journal of Obstetrics and Gynecology.-2018.- Vol.44, №12.- P.2135-2148.

32. Alspach, E. Interferon  $\gamma$  and its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity / E.Alspace, D.M.Lussier, R.D. Schreiber // *Cold Spring Harb Perspect Biol.*-2019.- Vol.11, №3.- P.28-48. (99)
33. Baltus T. Successful delayed-interval delivery in monochorionic diamniotic twin pregnancy: A case report / T.Baltus, M.L.Martin // *Case Rep Womens Health.*-2018.- Vol.21.- P.1-93.
34. Bamberg C. Update on twin-to-twin transfusion syndrome / C.Bamberg, K.Hecher // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2019.- Vol.58.-P.55-65.
35. Barbosa, M.M. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome treatment: initial experience in tertiary reference center in Brazil / M.M.Barbosa, E.F.Martins Santana, H.J.F.Milani et al. // *Obstet Gynecol Sci.* - 2018.- Vol.61, №4.- P.461-467.
36. Barke, T.L. Gestational diabetes mellitus is associated with increased CD163 expression and iron storage in the placenta / T.L.Barke, J.A.Goldstein, A.C.Sundermann et al. // *Am J Reprod Immunol.*- 2018.- Vol.80, №4.- P.130-200.
37. Bennett, P.R.Vaginal microbiome in preterm rupture of membranes / P.R.Bennett, R.G.Brown, D.A.MacIntyre // *Obstet Gynecol Clin North Am.*-2020.- Vol.47, №4.- P.503-521.
38. Boehm, U. Cellular responses to interferon-gamma / U.Boehm, T.Klamp, M.Groot et al. // *Annu Rev Immunol.*- 1997.- Vol.15.- P.749-795.
39. Bolch, C. Twin-to-twin transfusion syndrome neurodevelopmental follow-up study (neurodevelopmental outcomes for children whose twin-to-twin transfusion syndrome was treated with placental laser photocoagulation)/ C. Bolch, M.Fahey, D.Reddihough // *BMC Pediatr.*- 2018.- Vol.18, №1. – P.256.
40. Buchanan-Hughes, A. Velamentous cord insertion: results from a rapid review of incidence, risk factors, adverse outcomes and screening / A.Buchanan-Hughes, A.Bobrowska, C.Visintin // *Syst Rev.* – 2020.- Vol.9, №1.- P.147.
41. Buechler, C. Regulation of scavenger receptor CD163 expression in human monocytes and macrophages by pro- and antiinflammatory stimuli / C.Buechler, M.Ritter, E.Orsó et al. // *J Leukoc Biol.*- 2000.- Vol.67.- P.97-103.

42. Busnelli, A. Risk factors for monozygotic twinning after in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis / A.Busnelli, C.Dallagiovanna, M.Reschini et al. // *Fertil Steril.* -2019.- Vol.111, №2.- P.302-317.
43. Caine, E.A. Interferon lambda protects the female reproductive tract against zika virus infection / E.A.Caine, S.M.Scheaffer, N.Arora et al. // *Nat Commun.*- 2019.- Vol.10, №1.- P.280.
44. Chang, Y.L. Outcome of twin-twin transfusion syndrome treated by laser therapy in Taiwan's single center: Role of Quintero staging system. Taiwan / Y.L.Chang, A.S.Chao, S.D.Chang et al. // *J Obstet Gynecol.*- 2016.- Vol.55, №5. – P.700-704.
45. Chang, Y.L. Effects of inter-twin vascular anastomoses of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction on the contents of placental mitochondria DNA / Y.L.Chang, A.S.Chao, H.H.Peng et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.*- 2018.- Vol.18, №74.- P.1702-1708.
46. Cincotta, R.B. Selective fetoscopic laser ablation in 100 consecutive pregnancies with severe twin-twin transfusion syndrome / R.B.Cincotta , P.H. Gray, G.Gardener et al. // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* -2009.- Vol.49,№1.- P.22-27.
47. Crayne, C.B. Cron The immunology of macrophage activation syndrome/ C.B. Crayne, S. Albeituni, K.E. Nichols // *Front Immunol.*- 2019.- Vol.10.- P. 119–119.
48. De Lia, J. Fetoscopic neodymium: yag laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome / J.De Lia, D.Cruikshank , W.Keye // *Int J Gynecol Obstet.* -1991.- Vol.34, №2.- P.191-191.
49. De Lia, J. Twin-to-twin transfusion syndrome—debates on the etiology, natural history and management / J.De Lia, N.Fisk, K.Hecher et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.*- 2000.- Vol.16, №3.- P.210-213.
50. De Paepe, M.E. Placental markers of twin-to-twin transfusion syndrome in diamniotic-monochorionic twins: a morphometric analysis of deep artery-to-vein anastomoses / M.E.De Paepe, S.Shapiro, D.Greco // *Placenta.*- 2010.- Vol.31, №4.- P.269-276.

51. De Paepe, M. Histologic chorioamnionitis and funisitis after laser surgery for twin–twin transfusion syndrome / M.De Paepe, M.D.Oepkes, M.D.Dick // *Obstetrics & Gynecology*.- 2016.- Vol.128, №2.-P.304-312.
52. De Zoysa, M.Y. Membrane separation and perinatal outcomes after laser treatment for twin-twin transfusion syndrome / M.Y.De Zoysa, A.H.Chon, L.M.Korst et al. // *Fetal Diagn Ther*.-2020.- Vol.47, №4.- P;307-314.
53. Donepudi, R. Recurrent twin-twin transfusion syndrome (rTTTS) and twin anemia polycythemia sequence (TAPS) after fetoscopic laser surgery (FLS): size (of the cannula) does matter / R.Donepudi, J.Akkermans, L.Mann et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2017.- Vol.19.- P,67-98.
54. Dubey, N.U. Cytokines and fetal programming / N.U. Dubey, M. Sreekumar, A. Singh et al. // *Turk J Immunol*. -2019.- Vol.6.- P.78-123.
55. Espinoza, J. Early laser surgery is not associated with very preterm delivery or reduced neonatal survival in TTTS / J. Espinoza, M.A.Belfort, A.A.Shamshirsaz et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*.- 2021.- Vol.58, №2.- P.207-213.
56. Fahey, J.V. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract / J.V.Fahey, T.M.Schaefer, J.Y.Channon et al. // *Human Reprod* .-2005.- Vol.20, №6.- P.1439–1446.
57. Finneran, M.M. Risk of donor demise after laser therapy for twin-twin transfusion when complicated by growth discordance and abnormal umbilical artery Doppler findings / M.M.Finneran, M.A.Templin, C.D.Stephenson // *J Matern Fetal Neonatal Med*. -2017.- Vol.27.- P.1-5.
58. Fischbein, R. Twin-twin transfusion syndrome screening and diagnosis in the United States: A triangulation design of patient experiences / R.Fischbein, L.Nicholas, J.Aultman // *Plos One*.- 2018.- Vol.13, №7.- P.200-287.
59. Gheorghe, C.P. Neonatal outcomes and maternal characteristics in monochorionic diamniotic twin pregnancies: uncomplicated versus twin-to-twin transfusion syndrome survivors after fetoscopic laser surgery / C.P.Gheorghe, N.Boring, L.Mann et al. // *Fetal Diagn Ther*.- 2020.- Vol.47, №2.- P.165-170.

60. Gijtenbeek, M. The value of echocardiography and Doppler in the prediction of fetal demise after laser coagulation for TTTS: A systematic review and meta-analysis / M.Gijtenbeek, S.J.Eschbach, J.M.Middeldorp et al. // *Prenat Diagn.* - 2019.- Vol.39, №10.- P.838-847.
61. Gijtenbeek, M. Perioperative fetal hemodynamic changes in twin-twin transfusion syndrome and neurodevelopmental outcome at two years of age / M.Gijtenbeek, M.C.Haak, T.J.P.Huberts et al.// *Prenat Diagn.* -2020.- Vol.40, №7.- P.825-830.
62. Gil Guevara, E. Doppler assessment of patients with twin-to-twin transfusion syndrome and survival following fetoscopic laser surgery/ E.Gil Guevara, A. Pazos, O.Gonzalez et al. // *Int J Gynaecol Obstet.* -2017.- Vol.137,№3.- P.241-245.
63. Gomez-Lopez, N. Regulatory T cells play a role in a subset of idiopathic preterm labor / N.Gomez-Lopez, M.Arenas-Hernandez, R.Romero et al. // *Birth and Adverse Neonatal Outcomes. Cell Rep.* – 2020.- Vol.32, №1.- P.107-874.
64. Grantz K.L. SMFM Special Statement: State of the science on multifetal gestations: unique considerations and importance / K.L.Grantz // *Am. J. Obstet. Gynecol. Elsevier Inc.*-2019. -Vol.221, № 2. - P. 1112–1113.
65. Gueneuc, A. Fetoscopic release of amniotic bands causing limb constriction: case series and review of the literature / A.Gueneuc, G.E.Chalouhi, D.Borali et al. // *Fetal Diagn Ther.*- 2019.- Vol.46, № 4.- P.246-256.
66. Gustafsson, A.M. Low levels of anti-secretory factor in placenta are associated with preterm birth and inflammation / A.M.Gustafsson, E.Fransson, A.Dubicke et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2018.- Vol.97, №3.- P.349-356.
67. Hecher, K. Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome / K. Hecher, W.Diehl, L.Zikulnig et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*- 2000.- Vol.92.- P.135-139.
68. Hofbauer, J. Uber das konstante vorkommen bisher unbekannter zelliger formelemente in der chorionzotte der menschlichen placenta und uber

- embryothrophe / J. Hofbauer/ / Wien. Klin.Wochenschr. - 1903. - Vol. 16 - P. 871-873.
69. Hung, T.H. Tumour necrosis factor-alpha converting enzyme in human gestational tissues from pregnancies complicated by chorioamnionitis / T.H.Hung, S.F.Chen, J.J.Hsu et al. // Placenta.- 2006.- Vol.27, №9-10.- P.996–1006.
70. Ifra, S. Number of hofbauer cells in placentae from normal and pre eclamptic gestation / S.Ifra, Y.Ayesha, A.Shaista // Journal of Rawalpindi Medical College.- 2018.- Vol.22, №1.- P.76-78.
71. Ingman, K. Aplin Characterisation of Hofbauer cells in first and second trimester placenta: incidence, phenotype, survival in vitro and motility / K.Ingman, V.J.Cookson, C.J.Jones et al. // Placenta. - 2010. - Vol. 31, № 6. - P. 535-544.
72. Joerink, M. Placental macrophage (Hofbauer cell) polarization is independent of maternal allergen-sensitization and presence of chorioamnionitis / M. Joerink, E.Rindsjo, B.van Riel // Placenta. - 2011. - Vol. 32, № 5. - P. 380-385.
73. Kanagaretnam, D. Twin anemia polycythemia sequence in dichorionic diamniotic twins: A case report and review of the literature / D.Kanagaretnam, R.Nayyar, M.Zen // Clin Case Rep. -2021.- Vol.15, №5.- P.41-84.
74. Kastschenko, N. Das menschliche Chorionepithel und dessen Rolle bei der Histogenese der Placenta / N.Kastschenko // Arch. Anat. Physiol. Anat. Abt. - 1885. - № 1-2. - P. 451-480.
75. Khalil, A. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy/A. Khalil, M.Rodgers, A.Baschat, A. Bhide et al. // Ultrasound Obstet Gynecol.- 2016.- Vol.47, №2.- P.247-263.
76. Khong,T.Y. Sampling and definitions of placental lesions: amsterdam placental workshop group consensus statement / T.Y.Khong, E.E.Mooney, I.Ariel et al. // Arch Pathol Lab Med.- 2016.- Vol.140, №7.- P.698-713.
77. Kim, C.J. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance / C.J.Kim, R.Romero, P.Chaemsaihong et al. // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2015.- Vol.213.- P.29–52.

78. Kollmann, T.R Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: lessons from immune ontogeny / T.R.Kollmann // *Immunity*.- 2017.-Vol. 46, № 3.- P.350-363.
79. Konno, H. The roles of superficial anastomoses in twin-twin transfusion syndrome / H.Konno, T.Murakoshi, M.Matsushita // *Placenta*. -2019.- Vol.82, №5-9. – P.56-78.
80. Laverde-Martínez, L.F. Safety of neuraxial anesthesia in patients twin pregnancy and twin-to-twin transfusion syndrome taken to laser photocoagulation. Retrospective cohort study / L.F.Laverde-Martínez, L.M.Zamudio-Castilla, A.Arango-Sakamoto et al. // *Rev Colomb Obstet Ginecol*.-2021.- Vol.30, №3.- P.258-270.
81. Lecointre, L. Fetoscopic laser coagulation for twin-twin transfusion syndrome before 17 weeks' gestation: laser data, complications and neonatal outcome / L. Lecointre, N.Sananes, A.S.Weingertner et al, // *Ultrasound Obstet Gynecol*.- 2014.- Vol.44, №3.- P.299-303.
82. Lewi, L. Monochorionic diamniotic twins: What do I tell the prospective parents? / L.Lewi // *Prenatal Diagnosis*. – 2020.- Vol.40.- P.766–775.
83. Li, W. Effects and outcomes of septostomy in twin-to-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser therapy / W.Li, A.Chao, S.Chang // *BMC Pregnancy Childbirth*.-2019.- Vol. 19. -P. 397.
84. Liu, S.The role of decidual immune cells on human pregnancy / S.Liu, L.Diao, C.Huang et al. // *J Reprod Immunol*.- 2017.- Vol.124.- P.44-53.
85. Liu, X.X. Fetoscopic guided laser occlusion for twin-to-twin transfusion syndrome in 33 cases / X.X.Liu, T.Lau, H.F.Wang et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*.- 2012.- Vol.47, №8.- P.587-591.
86. Lopriore, E., Twin-twin transfusion syndrome in the era of fetoscopic laser surgery: antenatal management, neonatal outcome and beyond / E.Lopriore // *Expert Rev Hematol*. -2020 .- Vol.13, №3.- P.259-267.



87. Magatti, M. Perinatal mesenchymal stromal cells and their possible contribution to fetal-maternal tolerance / M.Magatti, F.R.Stefani, A.Papait et al. // Cells.- 2019.- Vol.8, №11.- P.1401.
88. Mann, P. Twin-to-twin transfusion syndrome and potential applicability to the Barker hypothesis / P.Mann, J.Green, K.Walker // Journal of Neonatal Nursing. — 2016.- Vol.78.- P.90-123.
89. Marjolijn, S. Twin-twin transfusion syndrome in the era of fetoscopic laser surgery: antenatal management, neonatal outcome and beyond / S.Marjolijn, S.Spruijt, E.Lopriore et al. // J Expert Review of Hematology.- 2020.- Vol.13,№3.- P. 259-267.
90. McPherson, E. Cardiac anomalies in liveborn and stillborn monochorionic twins / E.McPherson, C.Korlesky, S.Hebbring et al. //Clin Med Res. -2020.- Vol.182-№3.- P.58-67.
91. Meriki, N. Immediate outcome of twin-twin transfusion syndrome following selective laser photocoagulation of communicating vessels at the NSW Fetal Therapy Centre / N.Meriki, J.Smoleniec, D.Challis et al. //Aust N Z J Obstet Gynaecol.- 2010.- Vol.50.- P.112-119.
92. Mezouar, S. Placental macrophages: Origin, heterogeneity, function and role in pregnancy-associated infections / S.Mezouar, M.Katsogiannou, A.Ben Amara // Placenta. -2021.- Vol.1, №103.- P.94-103.
93. Mugarab-Samedi, V. Aplasia cutis congenita as a result of interstitial laser therapy for fetal reduction in monochorionic twins: Conservative approach and outcome / V.Mugarab-Samedi, A.Lodha, A.ElSharkawy // Int. J. Surg. Case. Rep.- 2017.- Vol. 10, № 41.- P.68-70.
94. Müllers, S.M. Outcome following selective fetoscopic laser ablation for twin to twin transfusion syndrome: an 8 year national collaborative experience / S.M. Müllers, F.M.McAuliffe, E.Kent et al.// Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. - 2015.- Vol.191.- P.125-129.
95. Murata, S. The experience of modified sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels technique for twin-twin transfusion syndrome /

- S.Murata, M.Takano , Y.Kagawa et al, // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2018.- Vol.31, №9.- P.1137-1141.
- 96.Nakata, M. Modified sequential laser photocoagulation of placental communicating vessels for twin-twin transfusion syndrome to prevent fetal demise of the donor twin / M.Nakata, T.Murakoshi, H.Sago et al.// J Obstet Gynaecol Res.- 2009.- Vol.35.- P.640-647.
- 97.National Guideline Alliance (UK). Evidence review for ultrasound screening for feto-fetal transfusion syndrome: Twin and Triplet Pregnancy: Evidence review A. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE).- London, 2019.- 345p.
- 98.Oh, K.J.Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation / K.J.Oh, S.M.Kim, J..S.Hong et al. //Am J Obstet Gynecol. – 2017.- Vol.216, №6.- P.1-604.
- 99.Ortiz, J.U. Chorioamnionic membrane separation after fetoscopy in monochorionic twin pregnancy: incidence and impact on perinatal outcome / J.U.Ortiz, E.Eixarch, A.Peguero et al. // Ultrasound Obstet Gynecol.- 2016 .- Vol.47, №3.- P.345-349.
100. Paules, C. Amniotic fluid sludge as a marker of intra-amniotic infection and histological chorioamnionitis in cervical insufficiency: a report of four cases and literature review / C.Paules, E.Moreno, A.Gonzales et al. // J Matern Fetal Neonatal Med.- 2016.- Vol.29, №16.- P.2681-2684.
101. Pluddemann, A. Macrophage scavenger receptors and host-derived ligands / A.Pluddemann, C.Neyen, S.Gordon // Methods. - 2007. - Vol.43, № 3. - P.207-217.
102. Quicke, K.M. Zika virus infects human placental macrophages / K.M.Quicke, J.R.Bowen, E.L.Johnson et al. // Cell Host Microbe. -2016.- Vol.20, №1.- P.83-90.
103. Quintero, R. Staging of twin-twin transfusion syndrome / R.Quintero, W.Morales, M.Allen // J. Perinatol. - 1999. -Vol. 19. - P. 550-555.

104. Reyes, L. and Golos. Cells: their role in healthy and complicated pregnancy / L.Reyes and Golos, T.G.Hofbauer //Immunol.-2018.- Vol.9.- P.26-28.
105. Reyna-Villasmil, E. Ultrasonographic diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome / E.Reyna-Villasmil, C.Briceño-Pérez, J.C.Briceño-Sanabria //Am J Perinatol.- 2022.- Vol.9.- P.174-425.
106. Robertson, S.A. Embryotoxic cytokines-Potential roles in embryo loss and fetal programming / S.A.Robertson, P.Y.Chin, J.G. Femia et al.//J Reprod Immunol. -2018.- Vol.125.- P.80-88.
107. Rüegg, L. Outcome after fetoscopic laser coagulation in twin-twin transfusion syndrome - is the survival rate of at least one child at 6 months of age dependent on preoperative cervical length and preterm prelabour rupture of fetal membranes? /L.Rüegg, M.Hüsler, F.Krähenmann et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. -2020.- Vol.33, №5.- P.852-860.
108. Sago, H. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome / H.Sago //J Obstet Gynaecol Res. -2018.- Vol.44, №5.- P.831-839.
109. Schachter-Safrai, N. Risk factors for cesarean delivery and adverse neonatal outcome in twin pregnancies attempting vaginal delivery / N.Schachter-Safrai, G.Karavani, R.Haj-Yahya // Obstetric Anesthesia Digest. – 2019.- Vol.39, № 2.- P.99.
110. Schneider, W.M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses / W.M.Schneider, M.D.Chevillotte, C.M Rice // Annu Rev Immunol. - 2014.- Vol.32.- P.513-545.
111. Shapira, M. Does preoperative fetal weight discordancy affect perinatal outcome following laser surgery for Twin–twin transfusion syndrome? Evidence from a retrospective cohort stud / M.Shapira, K.Zloto, N.Duvdevani et al. // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.- 2018.- Vol.52, №1.- P.1–65.
112. Snowise, S. Donor death after selective fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome /S.Snowise, K.J.Moise, A.Johnson et al.// Obstet Gynecol.- 2015.- Vol.126, №1.- P.74-80.

113. Song, B. Repeated triplets complicated by monochorionic diamniotic twins following assisted reproduction: a case report and literature review / B.Song, Z.Wang, Y.Chen et al. //BMC Pregnancy Childbirth.- 2020.- Vol. 23, №1.- P.373.
114. Stamilio, D.M. Twin-twin transfusion syndrome: an ethics-based and evidence-based argument for clinical research /D.M.Stamilio, W.D.Fraser, T.R. Moore // Am. J. Obstet. Gynecol. -2010. - Vol. 203, №1. - P. 3-16.
115. Stirnemann, J. Preterm premature rupture of membranes is a collateral effect of improvement in perinatal outcomes following fetoscopic coagulation of chorionic vessels for twin-twin transfusion syndrome: a retrospective observational study of 1092 cases / J.Stirnemann, F.Djaafri, A.Kim et al. // BJOG.- 2018.- Vol.125, №9.- P.1154-1162.
116. Theret, M. The origins and non-canonical functions of macrophages in development and regeneration / M.Theret, R.Mounier, F.Rossi //Development. - 2019.- Vol. 146.- P.245-345.
117. Tollenaar, L.S.A. Post-laser twin anemia polycythemia sequence: diagnosis, management, and outcome in an international cohort of 164 cases / L.S.A.Tollenaar, E.Lopriore, S.Faiola et al. //J Clin Med. -2020.- Vol.9, №6.- P.17-59.
118. Tollenaar, L.S.A. Spontaneous twin anemia polycythemia sequence: diagnosis, management, and outcome in an international cohort of 249 cases / L.S.A.Tollenaar, F.Slaghekke, L.Lewi et al. //Am J Obstet Gynecol. -2021.- Vol.224, №2.- P.21311-21312.
119. Tollenaar, L,S,A,Twin-Twin transfusion syndrome with anemia-polycythemia: prevalence, characteristics, and outcome / L.S.A.Tollenaar, F.Slaghekke, J.M.M.van Klink et al. //J Clin Med. – 2019.- Vol.8, №8.- P.11-29.
120. Toti, P. Focal increases of fetal macrophages in placentas from pregnancies with histological chorioamnionitis: potential role of fibroblast monocyte chemotactic protein-1 / P.Toti, F.Arcuri, Z.Tang et al. //Am J Reprod Immunol. - 2011.- Vol.65, №5.- P.470–479.

121. Van Der Veecken, L. Laser for twin-to-twin transfusion syndrome: a guide for endoscopic surgeons / L.Van Der Veecken, I.Couck, J.Van Der Merwe et al.//Facts Views Vis Obgyn.- 2019.- Vol.11, №3.- P.197-205.
122. Vinnars, M.T. The number of CD68(+) (Hofbauer) cells is decreased in placentas with chorioamnionitis and with advancing gestational age / M.T.Vinnars, E.Rindsjö, S.Ghazi et al. // *Pediatr Dev Pathol.*- 2010.- Vol.13, №4.- P.300–304.
123. Wu, W.G. S-propargyl-cysteine attenuates inflammatory response in rheumatoid arthritis by modulating the Nrf2-ARE signaling pathway / W.G.Wu, X.H.Jia, L.L.Liu et al. // *Redox Biol.*-2016.- Vol.10.- P.157-167.
124. Wang, X. Longer distance between umbilical cord insertions is associated with spontaneous twin anemia polycythemia sequence / X.Wang, L. Li, Y.Zhao et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* -2021 .- Vol.100, №2.- P.229-234.
125. Wang, X.X. Placental microbiota and pregnancy / X.X.Wang, K.Huang, F.B.Tao et al. // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.*- 2019.- Vol.53, №6.- P.633-637.
126. Washburn, E.E. Twin-twin transfusion syndrome: outcomes of expectant management and prognostic features / E.E.Washburn, T.N.Sparks, K.A.Gosnell et al. // *Am J Perinatol.* -2018.- Vol.35, №14.- P.1352-1357.
127. Xing, D. Successful deliveries of twins from two pregnant women following preterm prelabor rupture of membranes in the early second-trimester pregnancy / D.Xing, J.Li // *Maternal-Fetal Medicine.*- 2021, – Vol.3, №1. – P. 66-68.
128. Yao, Y. Macrophage polarization in physiological and pathological pregnancy/ Y.Yao, X.H.Xu, L.Jin // *Front Immunol.*- 2019.- Vol.10.- P.792.
129. Yockey, L.J. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development / L.J.Yockey, A. Iwasaki // *Immunity.* -2018.- Vol.49, №3.- P.397-412.

130. Zhang, L.Y. Perioperative maternal complications of twin-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser photocoagulation / L.Y.Zhang, L.Y., X.Wei, G.Zou et al. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.- 2020.- Vol.55, №12.- P.823-829.
131. Zhang, L.Y. Perioperative maternal complications of twin-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser photocoagulation / L.Y.Zhang, X. Wei, G.Zou et al. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.- 2020.- Vol.55, №12.- P.823-829.
132. Zhao, Depeng M.D. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development / M.D. Depeng Zhao, M.D. Danielle // Maternal-Fetal Medicine.- 2021, – Vol.3, №1. – P. 66-68.
133. Zhou, H. Interferon- $\gamma$  +874A/T polymorphism and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis / H. Zhou, L. Wang, L.X. Xing et al. // Med Sci Monit. -2015.-Vol. 21.- P. 689 – 693.
134. Zulu, M.Z., Martinez FO, Gordon S, Gray CM. The Elusive Role of Placental Macrophages: The Hofbauer Cell. J Innate Immun.- 2019.- Vol.11,№6.- P.447-456.
135. Zwadlo, G. A monoclonal antibody to a novel differentiation antigen on human macrophages associated with the down-regulatory phase of the inflammatory process / G. Zwadlo, R. Voegeli, K.S. Osthoff et al. // Exp. Cell Biol. - 1987. - Vol. 55, № 6. - P. 295-304.

## Приложение А

# ПРОТОКОЛ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВО II-III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ МНОГОПЛОДИИ

Дата исследования \_\_\_\_\_

Пациентка осмотрена на аппарате Voluson S8 / Voluson E8

Ф.И.О. \_\_\_\_\_ Возраст \_\_\_\_\_ лет  
Первый день последней менструации \_\_\_\_\_ Срок беременности \_\_\_\_\_ нед. \_\_\_\_\_ дней, по УЗИ \_\_\_\_\_ нед. \_\_\_\_\_ дней

В полости матки визуализируется 2 живых плода:

I плод мужского / женского пола в головном / тазовом / поперечном положении (головка справа / слева)  
ЧСС \_\_\_\_\_ уд/мин II плод мужского / женского пола в головном / тазовом / поперечном положении (головка справа / слева) ЧСС \_\_\_\_\_ уд/мин**ФЕТОМЕТРИЯ****I ПЛОД:**

БПР \_\_\_\_\_ мм (\_\_\_\_\_ нед.) ОГ \_\_\_\_\_ мм (\_\_\_\_\_ нед.)

ОЖ \_\_\_\_\_ мм (\_\_\_\_\_ нед.) ДБ \_\_\_\_\_ мм (\_\_\_\_\_ нед.)

Предполагаемая масса плода \_\_\_\_\_ гр.

Диссоциации нет / есть \_\_\_\_\_ % (норма / больше нормы)

**II ПЛОД:**

БПР \_\_\_\_\_ мм (\_\_\_\_\_ нед.) ОГ \_\_\_\_\_ мм (\_\_\_\_\_ нед.)

ОЖ \_\_\_\_\_ мм (\_\_\_\_\_ нед.) ДБ \_\_\_\_\_ мм (\_\_\_\_\_ нед.)

Предполагаемая масса плода \_\_\_\_\_ гр.

**ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ ПЛОДОВ**

Плацента одна / две, расположена по передней / задней / правой / левой боковой стенке матки / в дне / выше внутреннего зева на \_\_\_\_\_ мм / в области внутреннего зева

Перегородка между плодами не визуализируется / визуализируется толстая / тонкая

Толщина плаценты \_\_\_\_\_ мм (нормальная / уменьшена / увеличена)

Структура плаценты: \_\_\_\_\_ не изменена/расширены \_\_\_\_\_ внутридолевые/субхориальные МВП \_\_\_\_\_

Степень зрелости 0 / I / II / III, что соответствует / не соответствует сроку беременности

Количество околоплодных вод нормальное / маловодие / многоводие \_\_\_\_\_ ВК I \_\_\_\_\_ см, II \_\_\_\_\_ см

В пуповине I плода \_\_\_\_\_ сосуда, II плода \_\_\_\_\_ сосуда

Прикрепление пуповины I плода оболоч/краев/центр, II плода оболоч/краев/центр;

Расстояние между пуповинами \_\_\_\_\_ (см)

Особенности строения матки придатков \_\_\_\_\_

Длина цервикального канала \_\_\_\_\_ мм (нормальная / меньше нормы) Внутренний зев сомкнут / расширен до \_\_\_\_\_ мм

**ДОПЛЕРОМЕТРИЯ**

Рi ПА I плода \_\_\_\_\_ (норма / больше нормы / нулевой / реверсный), II плода \_\_\_\_\_ (норма / больше нормы / нулевой / реверсный)

V систолическая в СМА I плода \_\_\_\_\_ см/с (\_\_\_\_\_ 1,5 МоМ), II плода \_\_\_\_\_ см/с (\_\_\_\_\_ 1,5 МоМ)

ВИР I плода = \_\_\_\_\_ мс ВИР II плода = \_\_\_\_\_ мс Разница ВИР(Δ ВИР) нет / есть \_\_\_\_\_ мс (норма / больше нормы)

Рi справа \_\_\_\_\_ (норма / больше нормы / нулевой), Рi слева \_\_\_\_\_ (норма / больше нормы / нулевой)

КФИ I плода \_\_\_\_\_ (норма / больше нормы), II плода \_\_\_\_\_ (норма / больше нормы)

Визуализация удовлетворительная / затруднена

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Беременность \_\_\_\_\_ нед. Двойня \_\_\_\_\_ хориальная, \_\_\_\_\_ амниотическая

Ф.И.О. врача \_\_\_\_\_

Обращаем ваше внимание: ультразвуковая диагностика позволяет выявить до 70-80 % грубых пороков развития плода. По УЗИ нельзя установить наличие хромосомных и генетических болезней. УЗИ, выполненное в скрининговый срок, существенно снижает риск рождения ребенка с врожденным пороком развития, но не исключает его наличия.

**ПРОТОКОЛ ОПЕРАЦИИ**  
**ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ СОСУДИСТЫХ АНАСТОМОЗОВ**  
**ПЛАЦЕНТЫ**

Дата \_\_\_\_\_ Время: начало \_\_\_\_\_ ч \_\_\_\_\_ мин; конец \_\_\_\_\_ ч \_\_\_\_\_ мин

Ф.И.О. пациентки \_\_\_\_\_

Возраст \_\_\_\_\_ Год рождения \_\_\_\_\_

Установлен в/в катетер. Начато в /в капельное введение раствора гинипрала 20 мг.

В асептических условиях под контролем фетоскопии проведен осмотр плодовой поверхности плаценты, оценены анастомозы.

Исходя из полученных данных, проведена селективная лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты:

Общее количество анастомозов \_\_\_\_\_ : AA \_\_\_\_\_ AB \_\_\_\_\_ BB \_\_\_\_\_

Тип сосудистого рисунка (нужное подчеркнуть):

Тип А (один крупный АВ анастомоз)

Тип В (два и более крупных АВ анастомоза)

Тип С (один крупный АА анастомоз)

Тип D (все анастомозы одного диаметра)

Расположение анастомозов преимущественно: на стороне плода-донора/на стороне плода-реципиента

Объем амниоредукции \_\_\_\_\_ мл

Технические особенности операции \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Назначена антибактериальная терапия: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Врачи: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Операционная медсестра: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_