

© Коллектив авторов, 2020

К.В. КОСТЮКОВ<sup>1</sup>, В.А. САКАЛО<sup>1</sup>, К.А. ГЛАДКОВА<sup>1</sup>,  
М.Н. ШАКАЯ<sup>1,2</sup>, О.В. ИОНОВ<sup>1,2</sup>, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ<sup>1</sup>

## ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ МОНОХОРИАЛЬНОЙ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ФЕТО-ФЕТАЛЬНЫМ ТРАНСФУЗИОННЫМ СИНДРОМОМ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Актуальность.** Фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) является одной из причин высокой перинатальной заболеваемости и смертности при монохориальной многоплодной беременности.

**Цель.** Оценить перинатальные исходы монохориальной многоплодной беременности, осложненной ФФТС.

**Материалы и методы.** Проспективное исследование 253 монохориальных беременностей. Основная группа (n=153) – беременность, осложненная ФФТС, и контрольная (n=100) – неосложненная двойня. Основная группа разделена на подгруппы в зависимости от тактики ведения: лазерная коагуляция анастомозов плаценты (n=126), амниоредукция (n=11), без внутриутробного лечения ФФТС (n=16). Проводилось сравнение течения антенатального периода и неонатального исхода в группах и подгруппах. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Частота антенатальной гибели плода преобладала при ФФТС и составила 51,6% по сравнению с группой контроля – 1%. Срок родов при ФФТС составил 31,8 недели, при неосложненной двойне – 36 недель. Наиболее раннее родоразрешение проводилось в подгруппе с амниоредукцией и пациенткам без внутриутробного лечения – в 29,6 и 27,1 недели соответственно. Масса тела новорожденных с ФФТС была значительно меньше, чем при неосложненной беременности. Частота неврологической заболеваемости новорожденных преобладала при ФФТС (26,2%) и была максимальной в подгруппах амниоредукции и естественного течения беременности – 47,1 и 46,7%. Дыхательные нарушения были выявлены только в основной группе и преобладали в подгруппах II и III. Ранняя неонатальная смертность отмечена только при ФФТС (10,8%).

**Заключение.** Монохориальная двойня, осложненная ФФТС, ассоциирована с высоким риском антенатальной гибели плодов, а также заболеваемости и смертности новорожденных. Лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты способствует улучшению перинатальных исходов при ФФТС.

**Ключевые слова:** многоплодная беременность, монохориальная двойня, фето-фетальный трансфузионный синдром, фетальная хирургия.

**Вклад авторов.** Костюков К.В.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи; Сакало В.А.: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Гладкова К.А.: получение данных для анализа, написание текста рукописи; Шакая М.Н.: получение данных для анализа; Ионов О.В.: редактирование текста рукописи; Тетруашвили Н.К.: редактирование текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках проведения Государственного задания по теме: «Разработка протоколов проведения фетальных хирургических вмешательств и контроля их эффективности» АААА-А18-118053190025-9.

Для цитирования: Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А., Шакая М.Н., Ионов О.В., Тетруашвили Н.К. Перинатальные исходы монохориальной многоплодной беременности, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 72-80  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.72-80>

©A group of authors, 2020

K.V. KOSTYUKOV<sup>1</sup>, V.A. SAKALO<sup>1</sup>, K.A. GLADKOVA<sup>1</sup>,  
 M.N. SHAKAYA<sup>1,2</sup>, O.V. IONOV<sup>1,2</sup>, N.K. TETRUASHVILI<sup>1</sup>

## PERINATAL OUTCOMES OF MONOCHORIONIC MULTIPLE PREGNANCIES COMPLICATED BY TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME

<sup>1</sup>V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
 of Minzdrav of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Minzdrav of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

**Relevance.** Monochorionic multiple pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome carry a high risk of perinatal morbidity and mortality.

**Aim.** To investigate perinatal outcomes of monochorionic multiple pregnancies complicated by TTTS.

**Material and methods.** This prospective study comprised 253 monochorionic pregnancies, including 153 pregnancies complicated by TTTS (study group) and 100 uncomplicated pregnancies (control group). The study group was divided into subgroups categorized as treated with laser coagulation of placenta anastomoses ( $n = 126$ ), amnioreduction ( $n = 11$ ), and having no in utero treatment of TTTS ( $n = 16$ ). The groups and subgroups were compared regarding the course of the antenatal period and the neonatal outcomes. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** The antenatal death rates in patients with TTTS and control groups were 51.6% and 1%, respectively. The term of delivery in patients with and without TTTS was 31.8 and 36.0 weeks, respectively. The earliest term of delivery was observed among patients undergoing amnioreduction (29.6 weeks) and having no in utero treatment (27.1 weeks). Birthweight of newborns from pregnancies affected by TTTS was significantly lower than that from uncomplicated pregnancies. Neurological morbidity was higher among TTTS infants (26.2%) and was highest in the subgroups of amnioreduction and uncomplicated pregnancy (47.1% and 46.7%). Respiratory disorders were detected only in the study group and had the highest rates in subgroups II and III. Early neonatal mortality was noted only among newborns from pregnancies affected by TTTS (10.8%).

**Conclusion.** Monochorionic twin pregnancies complicated by TTTS are associated with a high risk of antenatal fetal death and neonatal morbidity and mortality. Laser coagulation of placental vascular anastomoses improves perinatal outcomes in TTTS.

**Keywords:** multiple pregnancy, monochorionic twins, twin-to-twin transfusion syndrome, fetal surgery.

**Authors' contributions.** Kostyukov K.V.: conception and design of the study, data collection and analysis, review of the relevant literature, statistical analysis, manuscript preparation; Sakalo V.A.: data collection and analysis, review of the relevant literature, manuscript preparation; Gladkova K.A.: data collection and analysis, manuscript preparation; Shakaya M.N.: data collection and analysis; Ionov O.V.: manuscript editing; Tetrushvili N.K.: manuscript editing.

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** The study was conducted within the framework of the State Assignment under the theme:

“Development of protocols for fetal surgical interventions and monitoring their effectiveness” AAAA-A18-118053190025-9.

For citation: Kostyukov K.V., Sakalo V.A., Gladkova K.A., Shakaya M.N., Ionov O.V., Tetrushvili N.K. Perinatal outcomes of monochorionic multiple pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome.

Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 8: 72-80 (in Russian)  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.72-80>

Фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) является одним из наиболее тяжелых осложнений монохориальной многоплодной беременности, который встречается в 10–15% случаев [1].

Причиной развития ФФТС является неравномерное распределение кровотока между близнецами за счет наличия несбалансированных анастомозов плаценты, по которым происходит сброс крови от одного плода к другому [2, 3]. Вследствие этого развивается гиповолемия плода-донора и гиперволемию плода-реципиента. Это приводит к значительным изменениям со стороны сердечно-сосудистых систем плодов [4]. В отсутствие лечения ФФТС ассоциируется с высокой, превышающей 95%, перинатальной заболеваемостью и смертностью; у детей, перенесших ФФТС, наблюдается высокая

частота сердечно-сосудистых (87%), неврологических (70%) и дыхательных расстройств (92%) [5].

Своевременная диагностика и выбор оптимальной тактики лечения ФФТС являются решающими в улучшении перинатальных исходов.

В настоящее время существует несколько методов лечения ФФТС: селективный фетоцид одного из плодов, фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты и серийная амниоредукция.

Селективный фетоцид плода применяют при наличии аномалий развития одного из плодов, сочетании ФФТС с селективной задержкой роста одного из плодов (при дискордантности более 40% и до 22 недель беременности), при IV стадии ФФТС в случае отсутствия технической возможности выполнения лазерной коагуляции анастомозов.

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

Фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты является патогенетически обоснованным методом лечения ФФТС, так как в его основе лежит устранение причины заболевания. Внедрение данного метода в клиническую практику способствовало уменьшению заболеваемости и смертности новорожденных.

Таким образом, актуальным остается изучение особенностей перинатальных исходов при монохориальной двойне, осложненной ФФТС, при различных его стадиях и методах лечения.

Целью данного исследования являлось изучение особенностей течения монохориальной многоплодной беременности, эффективности различных тактик ведения и перинатальных исходов при ФФТС.

## Материалы и методы

Проведено проспективное исследование на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с 2014 по 2019 гг. Проведен анализ течения беременностей 253 пациенток с монохориальной диамниотической двойней.

Критерии включения: неосложненная беременность монохориальной диамниотической двойней и монохориальная диамниотическая двойня, осложненная ФФТС.

Критерии исключения: монохориальная моноамниотическая двойня, дихориальная диамниотическая двойня, многоплодная беременность высшего порядка (тройни, четверни), неизвестная хориальность, хромосомные аномалии у одного или обоих плодов, синдром обратной артериальной перфузии при монохориальной двойне.

Срок беременности рассчитывался от первого дня последней менструации, согласно данным ультразвукового исследования (УЗИ) — копчико-теменного размера большего плода, измеренного в 11–13<sup>6</sup> недель беременности, при наступлении беременности в результате вспомогательных репродуктивных технологий — по дате переноса эмбриона с учетом сроков культивирования.

Определение типа хориальности и амниальности при многоплодии проводилось до 14 недель беременности на основании эхографической оценки. Подтверждением монохориальной диамниотической двойни являлось наличие одного плодного яйца (одного хориона), содержащего два живых плода и два амниона (наличие Т-признака).

Диагностика ФФТС основывалась на следующих эхографических критериях: выявлении маловодия у плода-донора (максимальный вертикальный карман (МВК) менее 2 см) и многоводия у плода-реци-

пиента (МВК более 8–10 см). Оценка степени тяжести ФФТС проводилась согласно классификации, предложенной R. Quintero et al. [6].

Все пациенты были разделены на две группы: основная включала 153 беременных монохориальной диамниотической двойней, осложненной ФФТС, и контрольная — 100 беременных с неосложненной монохориальной диамниотической двойней. В зависимости от тактики ведения беременности были сформированы три подгруппы. Выбор тактики ведения зависел от срока диагностики и/или поступления в Центр, стадии ФФТС, технической возможности выполнения оперативного лечения. В 1-ю подгруппу вошли 126 пациенток, которым проводились фетоскопия, лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты при I–IV стадиях ФФТС до 27 недель беременности; во 2-ю подгруппу — 11 пациенток, которым выполнялась серийная амниоредукция при I стадии ФФТС и при II стадии в сроке обращения после 26 недель и/или отсутствии технической возможности проведения фетоскопии; 3-ю подгруппу составили 16 беременных с ФФТС, которым внутриутробное лечение не проводилось, в связи с обращением с V стадией ФФТС и при других стадиях ФФТС в случае самопроизвольного прерывания беременности до проведения фетоскопии.

Фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты проводилась транс-абдоминальным доступом под местной анестезией на фоне антибиотикопрофилактики (предпочтительны цефалоспорины II–III поколения) и токолиза (выбор препаратов осуществляется индивидуально). Трояр диаметром 3,3 мм под эхографическим контролем вводился в амниотическую полость плода-реципиента, затем вводился фетоскоп с проводником лазерной энергии, бесконтактно коагулировались анастомозы. Операцию завершали амниоредукцией до достижения нормального количества околоплодных вод (МВК 4–6 см).

Серийная амниоредукция выполняется под местной анестезией с непрерывным ультразвуковым контролем. Методика операции заключается в пункции передней брюшной стенки, стенки матки иглой 18G и ее введении в амниотическую полость плода-реципиента. Околоплодные воды удаляются до достижения нормального количества (МВК менее 8 см). Появление и нарастание многоводия у реципиента являются показаниями для повторения процедуры.

Анализ течения беременности включал: выявление осложнений, данных о внутриутробной гибели одного или обоих плодов, сроков и характера родоразрешения (экстренное, плановое), показаний к родоразрешению (плодовые, материнские).

Оценка неонатальных исходов включала гестационный возраст и массо-ростовые показатели при рождении, состояние новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии новорожденных, возникновение дыхательных расстройств, поражение центральной нервной системы (внутрижелудочковые кровоизлияния, пери-

вентрикулярная лейкомаляция) и других систем, раннюю неонатальную смертность. Долгосрочные исходы у выписанных из стационара пациентов в ходе данного исследования не оценивались.

### Статистический анализ

Для статистической обработки данных и построения графиков использовали электронные таблицы Excel (Microsoft, США) и пакет программ GraphPadPrism 8 (GraphPadSoftware, США). Для определения нормальности распределения использовали обобщенный тест Д'Агостино–Пирсона. Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение (стандартное отклонение), для их сравнения использовали t-test. Данные с распределением, отличным от нормального, представлены как медиана (интерквартильный размах), для их сравнения использовали критерий Манна–Уитни. Качественные данные представлены как абсолютное значение (*n*) и %, для их сравнения использовали точный тест Фишера и  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

## Результаты

Проведен проспективный анализ течения беременности 253 пациенток с монохориальной диамниотической двойней; из них 153, осложненные ФФТС, составили основную группу и 100 неосложненных беременностей – контрольную.

I стадия ФФТС была выявлена у 25 (16,3%) беременных, II – у 75 (49,1%), III – у 33 (21,6%), IV – у 12 (7,8%) и V – у 8 (5,2%).

Среди исследуемых подгрупп различались стадии ФФТС. В подгруппе лазерной коагуляции наиболее часто встречалась II стадия (49,1%), амниоредукции – I стадия, а естественного течения ФФТС – IV и V стадии ( $p < 0,01$ ).

В подгруппах достоверно различался срок диагностики ФФТС: он был наибольшим в подгруппе амниоредукции – 24 недели, в то время как в 1-й и 3-й подгруппах медиана срока диагностики составила 21 и 20,3 недели соответственно,  $p = 0,01$  (рис. 1).

Средний возраст беременных в исследуемых группах различался статистически, он был меньше у пациенток с ФФТС – 30,2 (5,3) года, в то время как в контрольной группе составлял 33,3 (5,1) года,  $p < 0,001$ . Сравнение возраста беременных в подгруппах не выявило статистически значимых различий.

Сравнение как в группах, так и подгруппах таких характеристик, как индекс массы тела беременных, паритет, соматические заболевания показало отсутствие значимых различий.

Количество беременностей, наступивших в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, было больше в контрольной группе, составляя 30%, в основной – 11,1%,  $p = 0,002$ . В подгруппах различий выявлено не было.

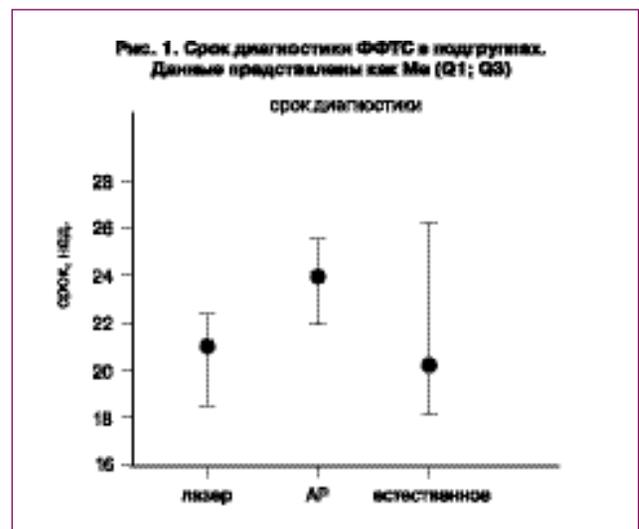
Частота таких осложнений беременности, как гестационный сахарный диабет и преэклампсия, не

различалась в основной и контрольной группах. В подгруппах различий также выявлено не было.

Укорочение шейки матки менее 25 мм по данным УЗИ статистически чаще встречалось у беременных с ФФТС – 35,9%; при неосложненной беременности диагностировано только в 17% случаев ( $p = 0,001$ ). Разницы в подгруппах обнаружено не было. Проанализировано влияние степени выраженности многоводия на укорочение шейки матки в основной группе. Установлено, что у пациенток с короткой шейкой матки МВК был статистически больше (медиана 13 см) по сравнению с теми, у кого длина шейки матки была в норме, медиана МВК – 11,5 см ( $p = 0,04$ ). При этом статистически значимого различия срока родов у беременных основной группы с укорочением шейки матки и без не выявлено – 31,8 (28,3;34,3) и 31,7 недели (26,5;34,6) соответственно,  $p = 0,64$ .

Частота внутриутробной гибели одного из плодов преобладала в основной группе – 79 (51,6%) по сравнению с контрольной – 1(1%),  $p < 0,001$ , отношение шансов 105,7 (95% доверительный интервал 18,5–1076). Сравнение частоты антенатальной гибели в подгруппах показало отсутствие статистически значимой разницы. Однако подсчет всех случаев внутриутробной гибели, т.е. количества погибших плодов к общему числу плодов в каждой подгруппе показал преобладание данного показателя при отсутствии лечения ФФТС – 53,1% (внутриутробно погибли 17 плодов из 32), в подгруппах лазерной коагуляции и амниоредукции он составлял 36,5% (92 из 252) и 22,7% (5 из 22) соответственно ( $p = 0,047$ ). Антенатальная гибель одного плода из двойни произошла у 28,6% (36 из 126) беременных 1-й подгруппы, у 9,1% (1 из 11) – 2-й и у 31,3% (5 из 16) – 3-й. Чаще внутриутробно погибал плод-донор – в 61,9% (26 из 42) случаев, плод-реципиент – в 38,1% (16 из 42),  $p = 0,001$ . Антенатальная гибель обоих близнецов произошла в 37,5% (6 из 16) случаев в подгруппе без лечения ФФТС, у 18,2% (2 из 11) пациенток после амниоредукции и у 22,2% (28 из 126) – после лазерной коагуляции.

Исход течения беременности, осложненной ФФТС, в подгруппах оценивался на основании расчета общей



(одного или обоих плодов) выживаемости. В первой подгруппе данный показатель составил 77,8%, во второй – 81,8% и в третьей – 62,5%.

Самым распространенным способом родоразрешения в изучаемой когорте было кесарево сечение – 66,8%. При этом его частота в основной (60,8%) и контрольной (76%) группах достоверно различалась,  $p=0,01$ . Сравнение частоты оперативного родоразрешения в зависимости от тактики ведения беременности, осложненной ФФТС, не выявило значимого различия,  $p=0,14$ .

Большинство беременных, 179 (70,8%) пациенток, были родоразрешены до 36 недель. Частота родоразрешения монохориальной двойни, осложненной ФФТС, до 36 недель составляла 84,9% (130 из 153), неосложненной – 49% (49 из 100),  $p<0,001$ . Сравнение частоты родоразрешения до 36 недель в подгруппах показало отсутствие значимого различия,  $p=0,45$ .

В ходе исследования было оценено влияние внутриутробной гибели плода на сроки родоразрешения выжившего близнеца. Медиана срока родов при данном осложнении была выше, чем при его отсутствии и составляла 34,7 (31;38) и 32,3 (29,2;34,4) недель соответственно,  $p=0,002$ . Сравнение срока родоразрешения при антенатальной гибели плода выявило наибольшее различие в подгруппе с естественным течением ФФТС. Беременность после антенатальной гибели одного плода пролонгировалась, и роды происходили в среднем в 37,1 (1,5) недели, в то время как при ее отсутствии – в 27,2 (1,4) недели,  $p<0,001$ . В подгруппе, где проводилась лазерная коагуляция анастомозов плаценты, родоразрешение при антенатальной гибели 1 плода также проводилось в более поздние сроки – 33,7 (4,2) недели против 32,3 (2,7) недели, когда выжили оба плода,  $p=0,05$  (рис. 2).

Клинические характеристики беременных и течения антенатального периода в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Сравнение гестационного возраста новорожденных показало значительные различия в исследу-

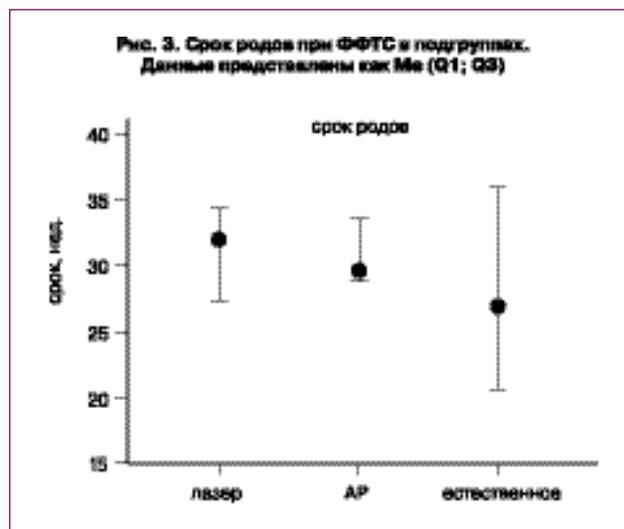
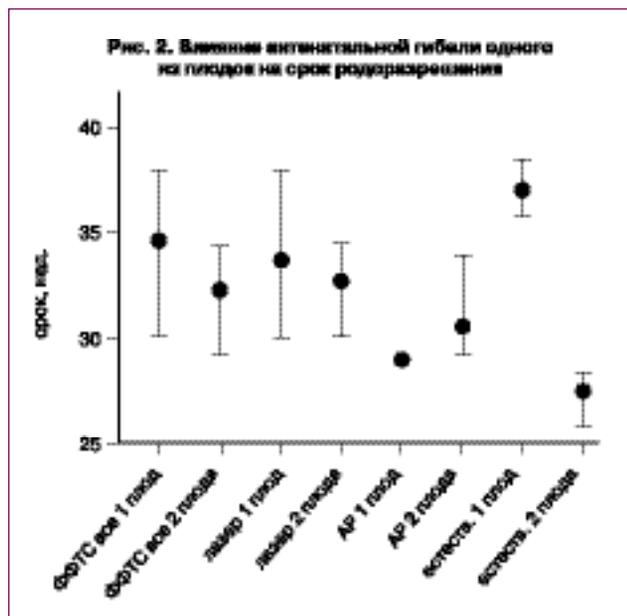
емых группах. Медиана гестационного возраста монохориальной двойни, осложненной ФФТС, составила 31,8 недели, в то время как при неосложненной – 36 недель ( $p<0,001$ ). В подгруппе с лазерной коагуляцией этот показатель составил 32 недели, с амниоредукцией – 29,6 недели, а при естественном течении ФФТС – 27,1 недели; при этом статистически значимой разницы выявлено не было,  $p=0,17$  (рис. 3).

Сравнение массы тела новорожденных основной и контрольной групп показало значительно меньшие медианные значения при ФФТС (1490 г) по сравнению с неосложненной беременностью (2359 г),  $p<0,001$ . Сравнение в подгруппах не выявило статистически значимого отличия.

Оценка состояния новорожденных проводилась на основании шкалы Апгар. В каждой из групп рассчитывалось количество детей, у которых в конце 1-й минуты после рождения оценка составляла менее 6 баллов, в конце 5-й минуты – менее 7. При монохориальной двойне, осложненной ФФТС, количество детей с низкими оценками по шкале Апгар было значительно больше, чем при неосложненной – на 1-й минуте 21% и 4%, на 5-й – 16,9% и 2% соответственно,  $p<0,001$ .

Наибольшее количество новорожденных из монохориальной двойни, осложненной ФФТС, с низкими оценками по шкале Апгар было выявлено в подгруппе с естественным течением процесса (1-я минута – 46,7%, 5-я минута – 37,5%) по сравнению с подгруппами, где проводилась лазерная коагуляция анастомозов плаценты (1-я минута – 17,8%, 5-я минута – 14,1%) и амниоредукция (1-я минута – 29,4%, 5-я минута – 23,5%),  $p=0,03$ .

Сравнение частоты осложнений раннего неонатального периода показало их преобладание в основной группе. Так, частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) при ФФТС значительно превосходила таковую при неосложненной двойне, 78,5% и 48,2% соответственно,  $p<0,001$ . Сравнение данного показателя в подгруппах не выявило статистически значимых различий.



Длительность пребывания новорожденных в ОРИТН была больше при ФФТС. Медиана длительности госпитализации при монохориальной двойне, осложненной ФФТС, составляла 7 дней, в то время как при неосложненном течении беременности – 4,  $p=0,001$ . Наибольший койко-день пребывания в ОРИТН наблюдался в подгруппах амниоредукции (медиана 14,5 койко-дней) и естественного течения ФФТС (10 койко-дней), а наименьший – при лазерной коагуляции анастомозов плаценты (6 койко-дней),  $p=0,005$ .

В ходе анализа неонатальной заболеваемости установлено повышение частоты неврологических осложнений у новорожденных с ФФТС – 26,2% по сравнению с группой контроля – 5%,  $p<0,001$ . Частота неврологических нарушений (внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция) была значительно выше в подгруппах амниоредукции и естественного течения ФФТС – 47,1% и 46,7% соответственно, по сравнению с подгруппой, где выполнялась лазерная коагуляция, – 22,1%,  $p=0,05$ .

Респираторные нарушения у новорожденных были выявлены только в основной группе – 25,6% случаев: в подгруппе амниоредукции – 41,2%, естественного течения ФФТС – 60%, лазерной коагуляции – 20,9%,  $p=0,001$ .

Ретинопатия новорожденных в основной группе встречалась значительно чаще, чем в контрольной – 6,7% и 1% соответственно,  $p=0,003$ . Сравнение частоты развития ретинопатии в подгруппах показало ее преобладание в группе, где проводилась амниоредукция – 29,4%,  $p=0,005$ .

Такие осложнения неонатального периода, как некротизирующий энтероколит (НЭК) и острое почечное повреждение, отмечались только у новорожденных основной группы. НЭК статистически чаще встречался в подгруппах амниоредукции (29,4%) и естественного течения ФФТС (26,7%) по сравнению с группой лазерной коагуляции (5,5%),  $p=0,005$ . Статистически значимых различий частоты острого почечного повреждения в подгруппах не выявлено.

Случаи ранней неонатальной смертности отмечались только в группе новорожденных с ФФТС. Частота данного показателя составила 10,8% (21 случай). Анализ неонатальной летальности в подгруппах показал ее преобладание при естественном течении ФФТС – 40%, в I подгруппе она составила 8,6%, во II – 5,9%,  $p=0,03$ .

С целью подробного изучения случаев летальности были проанализированы следующие показатели: срок родов, масса тела новорожденных, стадия ФФТС, а также, кем являлся погибший ребенок – донором или реципиентом. Выявлено наличие статистической разницы в сроке родоразрешения – погибшие дети были рождены в 26,6 (24,8;28,7) недели, в то время как медиана родов при ФФТС составляла 31,8 (26,7;34,4) недели,  $p=0,001$ . Медианные значения массы тела погибших детей статистически отличались от массы тела новорожденных с ФФТС – 740 (590;985) и 1490 (950;2042) г соответственно,  $p<0,001$ . Стадии ФФТС также различались – у погибших новорожденных наиболее часто была III стадия, тогда как у выживших – II. Среди 21 погибшего новорожденного 12 являлись донорами, а 9 – реципиентами,  $p=0,54$ .

Таблица 1. Характеристики исследуемых групп. Антенатальный период

Параметры	Монохориальная неосложненная двойня $n=100$	Монохориальная двойня, осложненная ФФТС $n=153$			$p$
		Лазерная коагуляция $n=126$	Амниоредукция $n=11$	Естественное течение ФФТС $n=16$	
Возраст беременной, лет	33,3 (5,1)	30,2 (5,3)			<0,001
		30,2 (5,3)	30 (3,7)	30,8 (4,8)	0,91
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,6 (4,0)	25,9 (4,2)			0,31
		25,7 (4,2)	28 (3,5)	25,6 (4,2)	0,22
Первородящие, $n$ (%)	53 (53)	69 (45,1)			0,16
		55 (43,7)	4 (36,4)	10 (62,5)	0,3
Наступление беременности в результате ВРТ, $n$ (%)	30 (30)	17 (11,1)			0,002
		13 (10,3)	1 (9,1)	3 (18,8)	0,59
Гестационный сахарный диабет, $n$ (%)	7 (7)	9 (5,9)			0,79
		8 (6,3)	0	1 (6,3)	0,69
Преэклампсия, $n$ (%)	8 (8)	6 (3,9)			0,17
		5 (3,9)	0	1 (6,3)	0,71
Истмико-цервикальная недостаточность, $n$ (%)	17 (17)	55 (35,9)			0,001
		44 (34,9)	6 (54,5)	5 (31,3)	0,39
Аntenатальная гибель одного плода из двойни, $n$ (%)	1 (1)	79 (51,6)			<0,001
		65 (51,6)	3 (27,3)	11 (68,8)	0,11
Оперативное родоразрешение, $n$ (%)	76 (76)	93 (60,8)			0,01
		77 (61,1)	9 (81,8)	7 (43,8)	0,14
Родоразрешение до 36 недель, $n$ (%)	49 (49)	130 (84,9)			<0,001
		108 (85,7)	10 (90,9)	12 (75)	0,45

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии. Выделены значимые показатели,  $p<0,05$ . Для сравнения признаков в группах применялся точный критерий Фишера и  $\chi^2$ .

Клинические характеристики новорожденных и неонатального периода исследуемых групп представлены в таблице 2.

### Обсуждение

ФФТС, являясь одним из наиболее тяжелых осложнений монохориальной многоплодной беременности, без лечения приводит к внутриутробной гибели одного или обоих плодов и/или к развитию неврологических и дыхательных нарушений новорожденных близнецов [7, 8]. В нашем исследовании частота антенатальных потерь при ФФТС составила 51,6%, в контрольной группе физиологически протекающей беременности – 1%. Неврологическая заболеваемость новорожденных при ФФТС составила 26,2%, в контрольной группе – 5%.

ФФТС является одним из основных детерминант перинатальных потерь при монохориальном многоплодии. Внедрение лазерной коагуляции сосуди-

стых анастомозов плаценты в клиническую практику существенно изменило ход естественного течения данного заболевания [9]. По данным Diehl W. et al., перинатальная выживаемость одного и/или двух плодов при ФФТС при выполнении фетоскопии увеличилась за последние годы с 50% до 89,5% [10]. В нашем исследовании общая выживаемость плодов при выполнении лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты составила 77,8%. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность данного метода лечения.

Lencien R. et al. при сравнительном анализе эффективности амниоредукции и фетоскопии пришли к выводу, что уровень перинатальной смертности (ОР 3,0; ДИ 95%;  $p < 0,001$ ), а также доля глубоконедоношенных новорожденных значительно выше (66,6% против 42,5%;  $p = 0,02$ ) в группе амниоредукции [11].

Частота антенатальной гибели одного из плодов при проведении лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты в нашем исследовании

Таблица 2. Характеристики исследуемых групп. Неонатальный период

Параметры	Новорожденные из монохориальной неосложненной двойни <i>n</i> =199	Новорожденные из монохориальной двойни, осложненной ФФТС <i>n</i> =195			<i>p</i>
		Лазерная коагуляция <i>n</i> =163	Амниоредукция <i>n</i> =17	Естественное течение ФФТС <i>n</i> =15	
Гестационный возраст, недели	36 (34;36,53)	31,8 (26,7;34,4)			<0,001
		32 (27,4;34,5)	29,6 (29;33,6)	27,1 (20,7;36,0)	0,17
Масса тела новорожденного, г	2359 (2021;2578)	1490 (950;2042)			<0,001
		1640 (967;2047)	1545 (995;2040)	963 (740;2980)	0,97
Оценка по Апгар на 1-й минуте <6 баллов, <i>n</i> (%)	8 (4)	41 (21)			<0,001
		29 (17,8)	5 (29,4)	7 (46,7)	0,02
Оценка по Апгар на 5-й минуте <7 баллов, <i>n</i> (%)		33 (16,9)			<0,001
		23 (14,1)	4 (23,5)	6 (37,5)	0,03
Госпитализация в ОРИТН, <i>n</i> (%)	96 (48,2)	153 (78,5)			<0,001
		124 (76,1)	16 (94,1)	13 (86,7)	0,16
Длительность госпитализации в ОРИТН, сутки	4 (2;7)	7 (3;15)			0,001
		6 (3;12,8)	14,5 (7,8;31,8)	10 (2;29,5)	0,005
Неонатальная смертность, <i>n</i> (%)	0	21 (10,8)			<0,001
		14 (8,6)	1 (5,9)	6 (40)	0,03
Неонатальная заболеваемость, <i>n</i> (%): Неврологическая	10 (5)	51 (26,2)			<0,001
		36 (22,1)	8 (47,1)	7 (46,7)	<b>0,05</b>
Респираторная	0	50 (25,6)			<0,001
		34 (20,9)	7 (41,2)	9 (60)	0,001
Ретинопатия	2 (1)	13 (6,7)			0,003
		7 (4,3)	5 (29,4)	1 (6,7)	0,005
НЭК	0	18 (9,2)			<0,001
		9 (5,5)	5 (29,4)	4 (26,7)	0,005
Острое почечное повреждение	0	7 (3,6)			<0,001
		5 (3,1)	1 (5,9)	1 (6,7)	0,45

Выделены значимые показатели,  $p < 0,05$ .

составила 36,5%, при проведении амниоредукции – 22,7%. Более низкая частота антенатальных потерь в подгруппе с амниоредукцией сопровождается более ранним родоразрешением, высокой неонатальной заболеваемостью и более длительным пребыванием новорожденных в ОРИТН.

По данным ряда авторов, выполнение амниоредукции коррелирует с более ранними сроками родоразрешения, низкой оценкой по шкале Апгар, высокой перинатальной и неонатальной смертностью, а также неврологической заболеваемостью [7, 11]. При проведении фетоскопической лазерной коагуляции авторы достоверно чаще отмечали проявления анемии и/или полицитемии у новорожденных на 1-е сутки жизни. Таким образом, выполнение амниоредукции оправдано при I стадии ФФТС, а также при его позднем дебюте. Известно, что только в 60% случаев происходит прогрессирование ФФТС, т.е. переход I стадии в последующие [12]. В связи с чем иногда достаточно выполнения 1 или 2 процедур амниоредукции для пролонгирования беременности и возможности более позднего родоразрешения. В случае дальнейшего прогрессирования ФФТС выполнение амниоредукции на ранних сроках может повлиять на эффективность лазерной коагуляции в связи с ухудшением визуализации анастомозов плаценты [12]. Амниоредукция не является методом выбора в лечении ФФТС II–IV стадии, так как установлено, что лазерная коагуляция способствует более высокой перинатальной выживаемости. В Кохрановском обзоре D. Roberts et al. (2008) показали, что выживаемость плодов при выполнении амниоредукции составляет 50%, независимо от стадии и гестационного срока дебюта заболевания [7]. Данную процедуру авторы рекомендуют выполнять в случаях, когда необходим перевод пациентки в учреждение, выполняющее лазерную коагуляцию анастомозов, при выраженном многоводии, а также укорочении шейки матки по данным цервикометрии менее 25 мм.

Закономерно, что масса тела новорожденных основной группы была значительно ниже, чем контрольной. Это обусловлено более ранними сроками родоразрешения. Недоношенность, а также заболеваемость новорожденных, обусловленная ФФТС, способствовали низкой оценке по шкале Апгар и увеличению количества койко-дней в ОРИТН.

R. Lenclen. et al. (2007) показали, что у новорожденных из группы амниоредукции наиболее часто встречались тяжелые поражения головного мозга (37,9% против 16,2%;  $p=0,03$ ), такие как внутрижелудочковое кровоизлияние 3 степени, перивентрикулярная лейкомаляция [13]. Среди поражений других систем авторы отметили высокую частоту респираторного дистресс-синдрома (88,6%), почечной недостаточности (20,0%), НЭК (17,9%).

Перинатальная заболеваемость в данном исследовании выше в основной группе, за счет подгрупп II и III, и обусловлена ретинопатией, неврологическими и дыхательными нарушениями. НЭК и острое повреждение почек наблюдались только у новорожденных из II и III подгрупп. Это подтверждает необходимость проведения лечения при

установлении диагноза ФФТС, высокую заболеваемость близнецов без проведенного антенатального лечения и недостаточную эффективность амниоредукции при II–IV стадиях ФФТС.

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

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

Сильная сторона исследования – достаточная выборка из 253 беременных и 394 новорожденных. Ведение беременности, родоразрешение и выхаживание новорожденных проводились в отделениях одного учреждения – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Основным ограничением исследования является отсутствие данных об отдаленных последствиях для детей, перенесших ФФТС. Исследования в этом направлении должны быть продолжены с целью детального информирования будущих родителей.

Полученные результаты показывают необходимость изучения предикторов осложнений монохориального многоплодия с целью оптимизации тактики ведения пациенток, своевременной оперативной коррекции и безопасного пролонгирования беременности для снижения неонатальной заболеваемости и смертности.

## Заключение

Монохориальная многоплодная беременность, осложненная ФФТС, сопровождается высоким риском перинатальных осложнений, по сравнению с неосложненной монохориальной двойней. Консервативное ведение беременности, осложненной ФФТС, и проведение серийной амниоредукции наиболее часто сопровождаются неблагоприятными исходами – антенатальной гибелью плода/плодов, ранней неонатальной смертностью, неврологическими и дыхательными нарушениями новорожденных. Лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты способствует улучшению перинатальных исходов при монохориальном многоплодии, осложненном ФФТС.

## Литература/References

1. Mosquera C., Mille R.S., Simpson L.L. Twin-twin transfusion syndrome. *Semin. Perinatol.* 2012; 36(3): 182-9. <https://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2012.02.006>.
2. Lewi L., Deprest J., Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 208(1): 19-30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.09.025>.

3. Бугеренко А.Е., Суханова Д.И., Донченко Я.С., Панина О.Б., Сичинава Л.Г. Ангиоархитектоника плаценты при синдроме фето-фетальной трансфузии у беременных с монохориальной двойней. Перинатальные исходы. *Акушерство и гинекология*. 2019; 5: 63-9. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.63-69>. [Bugerenco A.E., Sukhanova D.I., Donchenko Y.S., Panina O.B., Sichinava L.G. Angioarchitectonics of the monochorionic placenta in twin-to-twin transfusion syndrome. Perinatal outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2019 (5): 63-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.63-69>.
4. Sakalo V.A., Kostyukov K.V., Gladkova K.A., Gasanova R.M., Tetrushvili N.K., Bockeria E.L. Fetal cardiovascular hemodynamics in twin-to-twin transfusion syndrome. *Child. Heart Vasc. Dis.* 2018; 15(3): 137-43. <https://dx.doi.org/10.24022/1810-0686-2018-15-3-137-143>.
5. Simpson L.L.; Society for Maternal-Fetal Medicine. Twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 208(1): 3-18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.880>.
6. Quintero R.A., Dickinson J.E., Morales W.J., Bornick P.W., Bermúdez C., Cincotta R. et al. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188(5): 1333-40. <https://dx.doi.org/10.1067/mob.2003.292>.
7. Roberts D., Gates S., Kilby M., Neilson J.P. Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008; 31(6): 701-11. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.5328>.
8. Gheorghe C.P., Boring N., Mann L., Donepudi R., Lopez S.M., Chauhan S.P. et al. Neonatal Outcomes and maternal characteristics in monochorionic diamniotic Twin pregnancies: uncomplicated versus twin-to-twin transfusion syndrome survivors after fetoscopic laser surgery. *Fetal Diagn. Ther.* 2020; 47(2): 165-70. <https://dx.doi.org/10.1159/000500858>.
9. De Lia J.E., Cruikshank D.P., Keye W.R. Fetoscopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75(6): 1046-53.
10. Diehl W., Diemert A., Grasso D., Sehner S., Wegscheider K., Hecher K. Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin-twin transfusion syndrome demonstrates improvement in double-twin survival rate. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50(6): 728-35. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.17520>.
11. Lenclen R., Ciarlo G., Paupe A., Bussieres L., Ville Y. Neurodevelopmental outcome at 2 years in children born preterm treated by amnioreduction or fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: comparison with dichorionic twins. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201(3): 291. e1-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.05.036>.
12. Emery S.P., Hasley S.K., Catov J.M., Miller R.S., Moon-Grady A.J., Baschat A.A. et al. North American Fetal Therapy Network: Intervention vs expectant management for stage I twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215(3): 346. e1-7.
13. Lenclen R., Paupe A., Ciarlo G., Couderc S., Castela F., Örtqvist L., Ville Y. Neonatal outcome in preterm monochorionic twins with twin-to-twin transfusion syndrome after intrauterine treatment with amnioreduction or fetoscopic laser surgery: comparison with dichorionic twins. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196(5): 450. e1-450. e7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.01.036>.

Поступила 18.05.2020

Принята в печать 11.06.2020

Received 18.05.2020

Accepted 11.06.2020

**Сведения об авторах:**

Костюков Кирилл Витальевич, к.м.н., с.н.с. отдела медицины плода Института акушерства, врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики отдела визуальной диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(926)214-97-84. E-mail: kostyukov\_k@yahoo.com. 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Сакало Виктория Анатольевна, врач акушер-гинеколог I-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(929)588-72-08. E-mail: v\_sakalo@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Гладкова Кристина Александровна, к.м.н., с.н.с. отдела медицины плода Института акушерства, заведующая I-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(916)321-10-07. E-mail: k\_gladkova@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Ионов Олег Вадимович, к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Тел.: +7(495)438-22-77. E-mail: o\_ionov@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Шакая Марика Нугзаровна, ассистент кафедры неонатологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. А.Г. Антонова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-22-77. E-mail: m\_shakaya@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Тетруашвили Нана Картопосовна, д.м.н., зам. директора Института акушерства (отдел медицины плода), заведующая 2-м отделением акушерским патологией беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-14-77. E-mail: tetrauly@mail.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

**Authors' information:**

Kirill V. Kostyukov, M.D., Ph.D., Senior Researcher at the Department of Fetal Medicine, Institute of Obstetrics; Physician at the Unit of Functional and Ultrasound Diagnostics, Department of Diagnostic Imaging, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia. Tel.: +7(926)214-97-84. E-mail: kostyukov\_k@yahoo.com.

4, Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Victoria A. Sakalo, Physician at the 1st Obstetric Department of Pathology of Pregnancy, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia.

Tel.: +7(929)588-72-08. E-mail: v\_sakalo@oparina4.ru.

4, Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Kristina A. Gladkova, Ph.D., Senior Researcher at the Department of Fetal Medicine, Institute of Obstetrics; Head of the 1st Obstetric Department of Pathology of Pregnancy, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia. Tel.: +7(916)321-10-07. E-mail: k\_gladkova@oparina4.ru.

4, Ac. Oparina str., 117997, Moscow, Russian Federation.

Oleg V. Ionov, Ph.D., Head of the A.G. Antonov Neonatal Intensive Care Unit, Institute of Neonatology and Pediatrics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia; Associate Professor at the Department of Neonatology, Faculty of Pediatrics of I.M. Sechenov First MSMU. E-mail: o\_ionov@oparina4.ru.

4, Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Marika N. Shakaya, Ph.D., Teaching Assistant at the Department of Neonatology, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First MSMU of Minzdrav of Russia (Sechenov University); Emergency Neonatologist at the A.G. Antonov Neonatal Intensive Care Unit, Institute of Neonatology and Pediatrics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia; Tel.: +7(903)769-61-60. E-mail: m\_shakaya@oparina4.ru. 4, Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Nana K. Tetrushvili, Dr.Med.Sci., Deputy Director, Institute of Obstetrics; Head of the 2nd Obstetrics Department of Pathology of Pregnancy, V.I. Kulakov NMRC for OG&P of Minzdrav of Russia. Tel.: +7(495)438-14-77. E-mail: tetrauly@mail.ru. 4, Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.