

СИНДРОМ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОЙ ГЕМОТРАНСФУЗИИ

Бабушкин И.А.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Бабушкин Игорь Александрович — студент VI курса, ЦИОП «Медицина будущего», babushkin_89@mail.ru

Развитие вспомогательных репродуктивных технологий привело к увеличению частоты многоплодных беременностей, в том числе случаев монохориальной двойни. Особенностью монохориальности является образование шунтов между системами кровотока 2 плодов. Возникающая межплодовая гемотрансфузия может приводить к развитию синдрома фето-фетальной гемотрансфузии (СФФГТ).

Проведен анализ научной литературы по вопросу эпидемиологии, ранней диагностики и лечения СФФГТ в акушерской практике с целью оценки актуальности проблемы СФФГТ в сокращении перинатальной смертности монохориальных близнецов. Выявлено, что СФФГТ поражает 5—15% монохориальных близнецов на сроке <32 нед гестации. При отсутствии лечения смертность составляет 80—90%. Основными методами диагностики синдрома служат УЗИ, доплерография и МРТ. В качестве методов лечения СФФГТ наиболее часто используют амниоредукцию и селективную лазерную фотокоагуляцию сосудистых анастомозов. Выживаемость по крайней мере одного из плодов после лечения составляет 85—92%, обоих плодов — 44—70%. При возникновении послеоперационных осложнений выживаемость снижается до 29—88% для одного и 0—58% для обоих плодов.

Таким образом, показано, низкие показатели выживаемости требуют разработки новых методов диагностики и лечения, направленных на своевременное обнаружение и устранение причин развития СФФГТ.

Ключевые слова: синдром фето-фетальной гемотрансфузии; перинатальная смертность; сосудистые анастомозы; амниоредукция; лазерная фотокоагуляция; выживаемость.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (1): 4—12.

FETO-FETAL HEMOTRANSFUSION SYNDROME

Babushkin I.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, 19991

Address for correspondence: babushkin_89@mail.ru. Babushkin I.A.

The development of accessory reproductive technologies led to an increase in the incidence of plural pregnancies, including cases with monochorial twins. A specific feature of monochorial gestation is the formation of shunts between the circulation systems of the two fetuses. The resultant inter-fetal hemotransfusion can lead to the development of the feto-fetal hemotransfusion syndrome (FFHTS). Analysis of published data on the epidemiology, early diagnosis, and treatment of FFHTS indicates that the syndrome develops in 5—15% of monochorial twins at <32 weeks of gestation. The mortality in untreated cases reaches 80—90%. The main diagnostic methods are ultrasonography, dopplerography, and magnetic imaging. The therapies used most often are amnion reduction and selective laser photocoagulation of vascular anastomoses. The survival of at least one of the fetuses after therapy is 85—92%, of both fetuses 44—70%. In cases with postoperative complications the survival reduces to 29—88% for one and 0—58% for both fetuses. Hence, poor survival parameters necessitate the development of new diagnostic and therapeutic methods for timely detection of the syndrome and elimination of its causes.

Key words: feto-fetal hemotransfusion syndrome; perinatal mortality; vascular anastomoses; amnioreduction; laser photocoagulation; survival.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (1): 4—12. (in Russ.)

С давних времен человечество привлекала загадка многоплодной беременности. Как известно, при вынашивании 2 плодов и более к организму матери предъявляются особые требования, согласно которым все системы должны работать в усиленном режиме. По некоторым данным, материнская заболеваемость и смертность при многоплодной беременности возрастают в 3—7 раз и прямо коррелируют с порядком многоплодия. Практически всегда наблюдается обострение хронических заболеваний со стороны матери, на 45% увеличивается риск развития преэклампсии и эклампсии,

а формирование повышенного объема плацентарной массы («гиперплацентоз») способствует более агрессивному течению данного осложнения. Перерастяжение матки при многоплодии на 35—50% увеличивает риск наступления преждевременных родов или самопроизвольных выкидышей. Так, при двойне роды, как правило, наступают в срок 36—37 нед, при тройне — 33,5 нед, при четверне — 31 нед. До 40% увеличивается риск перинатальных осложнений [1, 2].

Течение многоплодной беременности довольно часто осложняется задержкой роста одного из плодов,

частота которой в 10 раз превышает таковую при одноплодной беременности и составляет при моно- и бихориальной двойне 34 и 23% соответственно. Еще более выражено эта зависимость проявляется при различных типах плацентации: 7,5% при монохориальной и 1,7% при бихориальной двойне. При многоплодной беременности возможно развитие специфических, не характерных для одноплодной беременности осложнений: срощенные близнецы, внутриутробная гибель одного из плодов, хромосомная патология одного из плодов, синдром фето-фетальной гемотрансфузии (СФФГТ) [2].

Синдром фето-фетальной гемотрансфузии впервые был описан в Германии в 1882 г. акушером-гинекологом Фридрихом Шатцем (Friedrich Schatz, 1841—1920), когда он сообщил о 3 случаях многоплодной беременности с сосудистыми анастомозами в плаценте. Особенности фенотипа близнецов Ф. Шатц охарактеризовал как результат гемодинамических изменений, связанных с функцией обнаруженных шунтов, кровотоков в которых он назвал «третьей циркуляцией». Гипотеза Ф. Шатца о плацентарном кровотоке между плодами на протяжении столетия являлась центральной в попытке объяснить развитие СФФГТ.

Эпидемиология СФФГТ

Несмотря на предрасполагающие факторы в виде наличия системы межплодового плацентарного кровотока, СФФГТ встречается только в 1,7—6,9% случаев многоплодной беременности двойней или у 5—15% монохориальных близнецов до 32 нед гестации [3—8, 9, 10, 11—13]. СФФГТ может также встречаться при большем количестве вынашиваемых плодов. Известно, что тройни составляют от 1 до 6% всех беременностей. Они могут быть трихориальными (40%), дихориальными (47%) или монохориальными (13%). При наличии моно- или дихориальной тройни СФФГТ может появляться у 2 или 3 плодов [3, 14].

Этиология СФФГТ

Гемодинамические изменения при СФФГТ могут быть замечены уже с 11—14-й недели [3]. Неоценимый вклад в диагностику вносит доплерография пупочной артерии донора и венозного протока реципиента.

Как известно из особенностей ангиоархитектоники монохориальных двоен, наличие анастомозов между системами кровотока плодов является обязательным фактором в возникновении СФФГТ. Однако не у всех монохориальных двоен возникает данная патология. Отсюда следует, что существуют факультативные факторы, способствующие развитию синдрома. К ним можно отнести гемодинамические нарушения в системе кровообращения одного из плодов, а также особенности генотипа близнецов. Так, в исследовании С.Д. Marsit и соавт. [15] рассматривается возможное влияние эпигенетических факторов на развитие СФФГТ.

При нормальных условиях наблюдается обмен кровью между плодами через систему плацентарных анастомозов. Возникающий на фоне этого дисбаланс объема нивелируется работой сердца реципиента. Усиление

его активности и, как следствие, еще большее повышение давления ведет к открытию поверхностных АА и VV межплодовых анастомозов и кровь сбрасывается обратно в систему донора. Данное динамическое равновесие в обмене кровью поддерживается до тех пор, пока работают компенсаторные механизмы обоих плодов. Врожденные или приобретенные дефекты сердца, стеноз легочной артерии, миокардит или окклюзия пупочных сосудов приводят к тому, что ток крови от плода к плоду приобретает однонаправленный характер и возникает СФФГТ [3].

Для определения роли межплодовой гемоциркуляции в возникновении синдрома было проведено исследование, включающее определение типа 131 плаценты монохориальных диамниотических близнецов. Из них 105 были от близнецов, прошедших лечение лазером, а 26 — от близнецов без СФФГТ. При подсчете результатов были исключены 45 случаев вследствие фрагментации плацент. В итоге получены следующие данные:

- 1) тип А — плацента не имеет анастомозов — 0% случаев;
- 2) тип В — плацента содержит только глубокие AV-анастомозы — 81% случаев;
- 3) тип С — плацента содержит только поверхностные АА- и VV-анастомозы — 1% случаев;
- 4) тип D — плацента содержит все виды анастомозов — 18% случаев.

Это исследование отражает прямую корреляцию между типом монохориальности плаценты и случаями возникновения СФФГТ. В 99% случаев заболевание возникло при типе плацентации с глубокими AV-анастомозами, что доказывает их центральную роль в возникновении синдрома. В 1% случаев СФФГТ при типе С объясняется «факультативной» ролью поверхностных анастомозов в патогенезе патологии. При острой форме синдрома эти шунты также могут послужить источником сброса крови от плода-донора к плоду-реципиенту. В связи с этим при селективной лазерной абляции важно удалять все функционирующие анастомозы между плодами.

Через глубокие AV-анастомозы кровь посредством сообщения с общим котиледоном направляется из артерий одного плода в вены другого. При недостатке поверхностных АА- и VV-шунтов, количество которых должно быть достаточным для компенсации работы глубоких, гарантируется неравномерное распределение кровяного давления в сосудах обоих близнецов и как следствие однонаправленный ток определенного объема крови плода-донора в вены плода-реципиента. В свою очередь проведенные постнатальные исследования сосудов плаценты выявили тесную взаимосвязь между отсутствием АА поверхностных шунтов и возникновением СФФГТ. На математической модели плацентарного кровотока была доказана исключительная роль этих сосудов в возникновении неравномерного тока крови через AV-шунты [3].

Клинические формы СФФГТ

СФФГТ встречается в 2 формах: острой и хронической. Отдельно выделяют 2 особые формы СФФГТ:

акардическую (акардия) и так называемую TAPS (Twin Anemia-Polycythemia Sequence — анемия/полицитемия близнецов).

Хроническая форма СФФГТ возникает, как правило, в III триместре беременности, характеризуется образованием полигидроамниона у акцептора (принимающего кровь) и олигогидроамниона донора (отдающего кровь). При проведении УЗИ можно различить увеличенный мочевой пузырь акцептора и почти неразличимый, а в ряде случаев полностью неразличимый, мочевой пузырь донора. К этому добавляется ярко выраженная дискордантность в размерах и массе тела обоих близнецов.

Острая форма СФФГТ характеризуется внезапным перепадом кровяного давления в системе кровотока обоих близнецов и, как следствие, острой анемией одного близнеца (донора) и острой полицитемией другого (акцептора). В отличие от длительно текущей хронической формы острая возникает при начале схваток или в момент родов. Различают 2 разновидности острой формы СФФГТ: перинатальную и постмортальную. *Перинатальная форма* имеет следующую структуру. Сокращения матки и изменение положения тела обоих плодов, а следовательно, и перепады давления в системе трансплацентарного кровотока являются триггерами раскрытия глубоких АВ-шунтов между плодами и быстрого сброса крови от одного плода (донора) к другому (акцептору). В тяжелых случаях это может привести к гиповолемическому шоку донора и острой полицитемии акцептора, требующих немедленного вмешательства врачей. *Постмортальная форма* острого СФФГТ возникает при внутриутробной гибели одного из плодов при начале схваток или на момент родов (интранатальная смерть). Возникающие при этом резкие перепады давления в системах кровотока обоих близнецов ведут к раскрытию глубоких АВ-анастомозов и межплодовой гемотрансфузии от живого плода к мертвому. Это состояние является угрожающим жизни ребенка, так как развивающаяся в результате быстрой кровопотери острая анемия и гиповолемический шок могут привести к смерти второго плода.

В отличие от хронической формы СФФГТ острая форма может быть диагностирована только постнатально по высокой разнице в уровне гемоглобина обоих близнецов. Имеются данные, что в случаях коротко протекающей острой формы СФФГТ (например, при быстрых родах) благодаря еще не начавшейся гемодилуции крови уровень гемоглобина донора может находиться в пределах нормальных значений. А такие эхографические признаки, как поли/олигогидроамнион, разница в размерах и массе тела близнецов, отсутствуют в связи с внезапностью возникающего острого процесса. В случае постмортальной формы СФФГТ выживший близнец имеет 18—34% риск неврологических нарушений и 15% риск смерти в первые недели после рождения [10, 16].

Тяжелейшей формой СФФГТ является *акардия (Twin Reversed Arterial Perfusion — TRAP-Sequenz)*.

Она встречается примерно в 1 случае многоплодной беременности на 35 тыс. и поражает 1% пар монохориальных близнецов [6, 17—19]. По непонятным причинам на определенном сроке гестации в сосудах одного из плодов (донора) повышается артериальное давление. Это вызывает раскрытие АА- и VV-анастомозов между системами кровообращения плодов и течение крови приобретает однонаправленный характер в сторону плода-реципиента. Как следствие, его сердце останавливается, не справляясь с резко возросшей сопротивляемостью нормальному кровотоку, и последний приобретает характер ретроградного. На доплерографии этот признак выявляется в виде обратного тока крови в пупочной артерии плода-реципиента.

В результате многочисленных мальформаций и острой полиорганной недостаточности плод-реципиент погибает, однако его сосудистое русло не запустевает, снабжаемое кровью посредством возросшей силы сокращений миокарда плода-донора. Таким образом сердце живого плода (донора) несет двойную нагрузку, обеспечивая ток крови не только по сосудам самого плода, но и по системе анастомозов в сосуды мертвого близнеца (реципиента). Спустя некоторое время в работе перегруженного сердца возникает декомпенсация и второй плод погибает от явлений выраженной сердечной недостаточности.

Одной из атипичных форм течения хронического СФФГТ является *TAPS (анемия/полицитемия близнецов)*. При этой форме, несмотря на выраженную дискордантность в уровне гемоглобина и повышение уровня ретикулоцитов в крови донора, классические доплеро- и эхокардиографические признаки СФФГТ отсутствуют. Данное явление встречается на более поздних сроках гестации, и перинатальная смертность выражена в меньшей степени по сравнению с «классическим» хроническим СФФГТ. TAPS может быть диагностирована только постнатально [20, 21].

Патогенез СФФГТ

В результате гемодинамических нарушений у плода-реципиента развивается гиперволемия. Повышенный объем циркулирующей крови (ОЦК) способствует повышению почечного кровотока и усилению диуреза. Это ведет к возникновению полигидроамниона и повышению внутриамниотического давления. В свою очередь у плода-донора наблюдается абсолютно обратная картина: снижение ОЦК, гиповолемия, снижение перфузии почек, олигурия вплоть до анурии, олигогидроамнион и снижение внутриамниотического давления.

Полигидроамнион плода-реципиента является угрожающим беременности состоянием, которое может привести к преждевременным родам или разрыву плодного яйца. Опасность же для акцептора представляют кардиоваскулярные осложнения, вызванные гиперволемией. Перегрузка объемом ведет к рабочей гипертрофии, а затем к дилатации миокарда желудочков (чаще правого), функциональному стенозу трикуспидального клапана и, как следствие, к нарастанию признаков сер-

дечной недостаточности и антенатальной гибели плода. Возникающая у плода-донора гиповолемия приводит к снижению перфузии почек и ишемии паренхимы. При постмортальной гистологии почечной ткани типична картина ишемии канальцев и почечных телец.

У обоих плодов возникает большой риск неврологических нарушений. При проведении томографии до 58% новорожденных, перенесших СФФГТ, имеют различные церебральные изменения: расширенные желудочки, внутрижелудочковые кровоизлияния, церебральные кисты и др. Особенный риск представляет антенатальная гибель одного из плодов. Независимо от того, является ли умерший плод акцептором или донором, дальнейшее функционирование анастомозов может привести к серьезной полиорганной патологии или гибели второго плода [3].

Существуют и другие патофизиологические механизмы, обуславливающие комплексность причин возникновения хронического СФФГТ. Проведенные посмертные исследования почек обоих плодов выявили дискордантность в уровне функционирования ренин-ангиотензиновой системы. С помощью иммуногистохимических методов была установлена высокая активность ренина в почках плода-донора и низкая, а в ряде случаев не определяемая, активность ренина в почках плода-реципиента. Вероятно, недостаток перфузии сосудов почек у плода-донора повысил активность ренина плазмы крови, что послужило триггером повышения активности ренин-ангиотензиновой системы. Возникающий в результате этого ангиоспазм еще больше усугубляет почечный кровоток, тем самым замыкая порочный круг. Это приводит к еще большему уменьшению диуреза плода-донора. Помимо этого, выделяемый почками ренин через межплодовую АВ-гемотрансфузию достигает плода-реципиента и воздействует на его ренин-ангиотензиновую систему, вызывая вазоконстрикцию, гипертензию и кардиальную дисфункцию. Гипертензия и повышение ОЦК стимулируют выброс в кровь предсердного натрийуретического фактора, который, расширяя сосуды почек, усиливает их перфузию, тормозит выработку ренина и повышает диурез плода-реципиента [22]. В исследовании R. Chadha и соавт. [23] была впервые рассмотрена возможность использования сывороточного прекурсора мозгового натрийуретического фактора (N-terminal pro — Brain Natriuretic Peptide) как объективного показателя перегруженного миокарда плода-реципиента при СФФГТ.

Диагностика СФФГТ

Еще недавно в диагностике СФФГТ широко использовали показатель разницы в уровне гемоглобина > 5 г/дл при заборе пуповинной крови у еще не родившихся близнецов, наличие гиперволемии плода-реципиента и гиповолемии плода-донора, разницу в массе тела более 20% после рождения. Исследования 178 пар близнецов, проведенные Danskin и Neilson [3], выявили низкую информативность данных критериев. Внедрение в практику современных инструментальных мето-

дов исследования, в особенности УЗИ и доплерографии, сделали их главными в пренатальной диагностике СФФГТ. Результаты УЗИ помогают систематизировать очередность появления признаков СФФГТ у близнецов:

I этап — диагностика СФФГТ. СФФГТ является патологией течения монохориальной беременности и сонографически визуализируется как полигидроамнион одного плода и олигогидроамнион второго плода у диамниотической двойни. В 16—26 нед гестации полигидроамниону соответствует величина вертикального кармана ≥ 8 см, олигогидроамниону — ≥ 2 см. Вертикальный карман (maximum vertical pocket — MVP) представляет наибольшее расстояние между полюсами амниона.

Монохориальность определяется визуализацией единственной плаценты с тонкой разделительной мембраной (с отсутствующим лямбда-признаком) между плодными пузырями близнецов.

Сложности визуализации. СФФГТ может развиваться при многоплодной беременности большего порядка (тройня и т.д.), при наличии по крайней мере 1 пары монохориальных близнецов. Что касается моноамниотической двойни, у которой из-за отсутствия разделительной мембраны не образуется поли/олигогидроамнион, диагностическим критерием может служить разница в наполнении мочевого пузыря либо доплерография. В случае возникновения ангидроамниона у плода-донора может наблюдаться феномен «stuck twin». В данном случае на УЗИ визуализируется плотное вдавление плода-донора в стенку матки полигидроамнионом плода-реципиента. Однако в 15% случаев ангидроамнион плода-донора приводит к образованию иного феномена, который визуализируется при УЗИ как «cocoon sign». В данном случае от плотного вдавления в стенку матки донора защищает разделительная мембрана, которая окутывает близнеца «словно кокон», способствуя тем самым центральному расположению близнеца между двумя порциями полигидроамниона реципиента.

II этап — определение стадии СФФГТ. Стадийность СФФГТ, предложенная R. Quintero и соавт. в 1999 г., основывается на следующих УЗИ-критериях (для всех стадий присутствует базовый критерий в виде полигидроамниона (MVP ≥ 8 см) / олигогидроамниона (MVP ≥ 2 см)):

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

III этап — интравагинальное ультразвуковое определение длины цервикального канала. Уменьшение этого показателя < 2,5 см может свидетельствовать о механическом перерастяжении матки полигидроамнионом либо о повышенной активности миометрия, которая ведет к преждевременным родам либо к выкидышу.

IV этап — «Preoperative mapping» — определение топографии разделительной мембраны и направления отходящих от нее сосудистых анастомозов для выбора оптимального доступа при выполнении последующего хирургического вмешательства. Данный этап особенно важен для пациенток с расположением плаценты по задней стенке матки, чтобы предотвратить неумышленную септостомию (unintentional septostomy). Положение разделительной мембраны, как правило, соответствует положению плода-донора (косое, поперечное, продольное) и легко определяется при наличии «stuck twin». Ее визуализация может быть осложнена при I стадии СФФГТ с наличием феномена «cocoon sign» [3].

Роль доплерографии в диагностике СФФГТ. В 1999 г. с введением сонографической классификации стадий СФФГТ работа R. Quintero и соавт. внесла существенные коррективы в раннюю диагностику этого синдрома. В настоящее время доплерография является обязательным методом исследования для беременных, которым был поставлен диагноз СФФГТ. Как было отмечено ранее, использование доплерографии позволяет уже на 16—26-й неделе гестации определить патологические изменения в организмах обоих близнецов. Помимо этого, поступают новые данные, указывающие на значимость периодического УЗИ женщин с монохориальной двойней в выявлении СФФГТ на ранних стадиях (доплерография — 1 исследование / 14 дней, начиная с 10—12-й недели гестации, т.е. с момента установления монохориальности, и ЭхоКГ плодов в срок 12, 20, 28 и 32 нед) [9, 12, 13, 21]. Не менее интересно исследование R. Yamamoto и соавт., демонстрирующее важность разности объемов амниотической жидкости (amniotic fluid discordance — AFD) монохориальных близнецов более 4 см как показателя риска возможного развития СФФГТ [24]. III стадия заболевания характеризуется серьезными аномалиями кровотока в пупочной артерии и венозном протоке. Изменение конечного диастолического тока в пупочной артерии встречается, как правило, у плода-донора. Главной причиной этого являются гиповолемия и сужение сосудов плода-донора, вызванные компенсаторными механизмами поддержания артериального давления. При этом доплерография средней мозговой артерии и венозной системы обычно не регистрирует отклонения от нормы. Изменение конечно-диастолического тока в пупочной артерии может возникнуть также при малом значении индивидуальной плацентарной массы в результате неправильного расположения сосудистого экватора (разделительной мембраны). Данное утверждение косвенно подтверждается возможным рецидивом регистрируемых изменений в 25—50% случаев после лазерной терапии.

Изменения, регистрируемые при помощи доплерографии в венозном протоке, встречаются, как правило, у плода-реципиента. На поздних, III—IV, стадиях заболевания они проявляются в виде повышения индекса пульсации венозного протока с отсутствием или наличием реверсии кровотока в нем во время систолы предсердий, в то время как доплерография пупочной вены может быть не изменена либо будет показывать высокую объемную скорость кровотока. Повышение давления в венозной системе плода-реципиента, вызванное хронической гипervолемией, визуализируется в виде гипертрофии правого желудочка и функциональной недостаточности трикуспидального клапана (30—50% наблюдений). В конечном счете это способствует развитию функционального стеноза отверстия легочного ствола, которое замыкает порочный круг, что в скором времени приводит к сердечной недостаточности, системным отекам и антенатальной гибели плода при отсутствии лечения [3].

Некоторые исследования указывают на хорошую информативность доплероэхокардиографии как вспомогательного метода в выявлении СФФГТ на разных стадиях. Так, J. Stirnemann и соавт. показали, что 40% близнецов-реципиентов уже на I стадии СФФГТ по R. Quintero имеют нарушение функции сердца, регистрируемое в виде измененного индекса миокардиальной производительности справа. Эти данные подтверждаются результатами исследования R. Parappa и соавт., в котором через 48 ч после лазерной терапии была отмечена нормализация индекса миокардиальной производительности у близнецов-реципиентов [25].

Существует также так называемая *интраоперационная доплерография*. Ее используют при проведении селективной лазерной абляции сосудистых анастомозов. При проведении данного вмешательства доплерография помогает:

- идентифицировать тип вставления пуповины (центральный, парацентральный, краевой и оболочечный);
- избежать повреждения сосудов матери введенным троакарком либо (в случае повреждения) обнаружить источник кровотечения;
- в режиме реального времени оценить функцию систем кровообращения обоих плодов.

Постоперационная доплерография используется для контроля результатов проведенной терапии. Уже через несколько часов после селективной лазерной абляции сосудов наблюдаются нормализация кровотока в венозном протоке, снижение венозного давления, исчезновение регургитации крови через правое предсердно-желудочковое отверстие (50—60% случаев). В пупочной вене плода-реципиента регистрируется снижение скорости кровотока [3].

Уникальной новинкой в пренатальной диагностике аномалий многоплодной беременности является *магнитно-резонансная томография* (МРТ). Этот метод исследования практически сразу занял лидирующую позицию в диагностике аномалий плода, не совсем четко

отображаемых с помощью ультразвука либо имеющих свою уникальную МР-картину. При выполнении МРТ на монохориальных близнецах типичными признаками СФФГТ являются дискордантность в размерах плодов, определение поли/олигогидроамниона, наполненность мочевого пузыря, патологические изменения в мозге (церебральные кисты, внутрижелудочковые кровоизлияния, некроз и атрофия белого вещества), феномен «stuck twin», топография разделительной мембраны, картирование сосудистого экватора монохориальной плаценты [19].

Лечение СФФГТ

Существуют различные способы лечения СФФГТ: консервативное лечение, селективное умерщвление одного из плодов (селективный фетотид), септостомия, амниоредукция (амниоцентез с дренированием амниотической жидкости) и фетоскопическая лазерная абляция плацентарных сосудов. Последние 2 способа наиболее используют наиболее часто.

Консервативное лечение вызывает скорее исторический интерес. До внедрения в практику более эффективных радикальных методов терапию СФФГТ проводили кортикостероидными препаратами (индометацин) и сердечными гликозидами (дигоксин). Их использование объяснялось благоприятным действием на гемодинамику плода-реципиента и профилактикой антенатальной гибели последнего от декомпенсированной сердечной недостаточности (дигоксин), а также снижением продукции амниотической жидкости (индометацин). В настоящий момент данный метод не используют в связи с недоказанной эффективностью.

Амниоредукция (амниоцентез с дренированием амниотической жидкости) является технически простой процедурой, однако требует четкого соблюдения правил асептики и антисептики, выбора механизма дренирования (аппаратом или вручную), определения объема дренируемой жидкости с оценкой уровня MVP или индекса амниотической жидкости (amniotic fluid index — AFI) с целью минимизации возможных осложнений. Не менее важно комфортное расположение пациентки на столе. Для этого необходимо разместить ее в положение на спине, со слегка ротированным вбок корпусом для предотвращения возможной аортокавальной компрессии, подложив под ноги и спину подушку. Незадолго до начала процедуры беременной следует ввести препарат бензодиазепинового ряда, который успокоит ее и минимизирует движения плода, последние могут осложнить проведение амниоредукции.

Место прокола определяют вдали от разделительной мембраны, чтобы избежать повреждения сосудистого экватора, также следует опасаться трансплацентарного прохода иглы и повреждения стенки матки. Как правило, для этого используют спинальную 18-мерную пункционную иглу. Под контролем УЗИ, предварительно обколов кожу и глубже расположенные ткани анестетиком, вводят пункционную иглу в полость амниона близнеца-акцептора. Далее в зависимо-

сти от выбранного вида дренирования к пункционной игле присоединяется дренажная система (трехходовой инфузионный краник со шприцем и емкостью для сбора амниотической жидкости либо трубка электронного вакуумного дренажа). Далее аспирация жидкости проводится либо по AFI, равному 100 мл/1 см до MVP 5—6 см (серийный амниоцентез), либо в максимально возможном объеме (агрессивный амниоцентез).

Уменьшение количества амниотической жидкости в полигидроамнионе улучшает перфузию сосудов обоих плодов, в 2 раза снижает риск выкидыша или преждевременных родов и тем самым снижает вероятность появления осложнений СФФГТ, в том числе антенатальную смертность. В различных исследованиях было доказано роль амниоцентеза в увеличении сроков вынашивания плодов. Однако этот способ лечения не устраняет причину СФФГТ. Функционирующая гемотрансфузия между плодами через некоторое время потребует очередного амниоцентеза. Количество осложнений после этой процедуры колеблется от 1,5 до 4,6% при проведении однократного амниоцентеза и от 3,2 до 6% при проведении повторных процедур. Существует 4 основных осложнения, связанных с процедурой: разрыв плодного пузыря (амниорексис), инфицирование плода, отслойка плаценты, антенатальная гибель плода [3].

Септостомия. Суть этого метода состоит в искусственном создании моноамниотической полости у диамниотических близнецов. Под контролем УЗИ специальную иглу с толстым просветом вводят возле межплодной перегородки, при этом в последней создается отверстие, соединяющее амниотические полости обоих близнецов, что, в свою очередь, ведет к выравниванию в них давления жидкости. Как и в первом случае, данный метод лечения не является этиотропным, хотя и требует однократного использования в отличие от амниоредукции. Для сравнения данных 2 методик было проведено исследование, включавшее 73 беременных с СФФГТ. По результатам лечения обе методики показали 78% (амниоредукция) и 80% (септостомия) выживаемости по крайней мере одного близнеца. Однако высокий риск перекрута пуповин псевдомоноамниотических близнецов послужил причиной отказа от использования данной процедуры в пользу амниоредукции [3].

Селективная лазерная фотокоагуляция сосудов с использованием Neodymium (Nd): Yttrium-Aluminium-Garnet (YAG) Laser. Основным принципом данного вмешательства является физическое прерывание сосудистых анастомозов, что ведет к устранению процесса межплодовой гемотрансфузии. Оперативная техника позволяет выявить все плацентарные сосудистые анастомозы и провести их облитерацию. Лазерная фотокоагуляция сосудов с использованием Nd:YAG-Laser была впервые предложена De Lia в конце 80-х годов. Первая операция включала выполнение ограниченной лапаротомии и введение троакара и эндоскопа для выполнения фетоскопии. К сожалению, технически первые вмешательства не подразумевали предварительную идентификацию плацентарных сосудистых анастомозов. Коа-

гуляции подвергали сосуды, которые обозначались как «подозрительные». В 1995 г. Ville и соавт. сообщили о собственном опыте использования лазерной терапии. Их техника включала коагуляцию всех сосудов, пересекающих разделительную мембрану. Действительно, большая часть сосудистых анастомозов располагалась в области сосудистого экватора и пересекала его. Однако многие неанастомозирующие сосуды могли также пересекать сосудистый экватор и, как следствие, быть потенциально пересечены. Нередко анатомическое расположение разделительной мембраны на поверхности плаценты не соответствует расположению сосудистого экватора. При этом разделительная мембрана может содержать нормальные сосуды одного из плодов (чаще донора), прерывание которых может привести к его смерти. Данное обстоятельство послужило внедрению в практику обязательной идентификации сосудов, вовлеченных в СФФГТ.

В итоге, в 1998 г. R. Quintero предложил новую технику лазерной терапии — селективную лазерную фотокоагуляцию сосудистых анастомозов (selective laser photocoagulation of communicating vessels — SLPCV) и методику ее проведения. Согласно данной методике, глубокие AV-анастомозы идентифицируются на поверхности плаценты. Важным критерием является то, что дистальный конец артерии одного из зародышей не дублируется возвращающейся веной. Вместо этого вена при выходе из котиледона направляется к другому зародышу. Систематический анализ сосудистого экватора позволяет раскрыть глубокие AV-анастомозы типа «донор-реципиент» или «реципиент-донор», независимо от их отношения к разделительной мембране. Поверхностные AA- и VV-анастомозы легко идентифицируются по их протяженности между двумя пуповинами без внедрения в плаценту. На настоящий момент данная методика является мировым стандартом терапии СФФГТ.

Для проведения селективной лазерной фотокоагуляции требуется соответствующее техническое сопровождение. Идеальным было бы проведение операции как при стандартной лапароскопии, т.е. использование в качестве нагнетающей среды CO_2 . Действительно, визуализация в газовой среде превосходит последнюю в жидкости. Работа в условиях газовой среды также была бы выгодна в случае возникновения кровотечения и позволила бы использовать электрохирургический CO_2 -лазер или иное стандартное хирургическое лазерное оборудование. Углекислый газ наиболее широко используется в лапароскопии, потому что он не поддерживает горение и при необходимости легко всасывается в кровь. Однако использование CO_2 при операции беременной через 30 мин приводит к ацидозу плода. По-видимому, зародыши не способны в достаточной мере поддерживать газовый гомеостаз и быстро нивелировать развившийся ацидоз. Использование закиси азота не приводит к образованию эмбрионального ацидоза, однако поддерживает горение, что нежелательно в хирургии беременных. В связи с этим CO_2 остается основной газовой средой. К сожалению, газ в

пределах амниотической полости затрудняет отображение ультразвука. Кроме того, газ может вызвать отслойку плодных оболочек от стенки матки, ведущую к коллапсу амниотической полости. Наконец, эвакуация газа может быть также затруднительной и маленькие пузырьки могут остаться в амниотической полости, в дальнейшем затрудняя ультразвуковую визуализацию. Однако газовая среда является средой выбора при помутнении амниотической жидкости вследствие развившегося кровотечения, кровотечения при проведении прошлых амниоцентезов, избыточного количества смазки и т.д. В этом случае маленький газовый пузырь может использоваться для идентификации сосудистых анастомозов, невидимых через мутную жидкость. Пузырь может быть помещен книзу от анастомозов с боковым наклоном операционного стола. При этом эндоскоп помещают в газо/водную среду, где в пределах газового пузыря возможна коагуляция ранее идентифицированных анастомозов, невидимых через мутную амниотическую жидкость.

При помутнении амниотической жидкости для нормальной визуализации сосудистых анастомозов используют также проточно-промывное дренирование амниотической полости раствором Рингера, лактатом по Хартману (натрия лактата раствор сложный [калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид + натрия лактат]) или 0,9% соляным раствором. Существуют 3 способа проточно-промывного дренирования:

- 1) только через ирригационную трубку, которая вставляется в троакар и под контролем УЗИ направляется в амниотический карман. Данная трубка позволяет за 1 раз дренировать 300—500 мл амниотической жидкости и заменить ее тем же раствором Рингера, лактатом или 0,9% раствором хлорида натрия. Качество жидкости может быть оценено визуально через прозрачный шланг трубки;
- 2) через ирригационную трубку с одновременной аспирацией жидкости через боковой порт троакара;
- 3) через введенный в троакар эндоскоп, аспирация при этом производится через боковой порт троакара. Любой из вышеуказанных способов позволяет дренировать амниотическую полость со скоростью 2250 мл/мин, не изменяя при этом объем жидкости в амнионе. Несмотря на высокую скорость очистки, может потребоваться до 45 мин, прежде чем среда станет достаточно прозрачной для проведения основной процедуры. Точное определение количества вливаемой и аспирируемой жидкости возможно при использовании специальных насосов проточно-промывного дренирования, у которых имеется цифровой дисплей с указанием объема и скорости дренирования.

Для фетоскопии используют гибкие оптоволоконные эндоскопы диаметром трубки 3,3 мм.

Для фотокоагуляции используют Nd:YAG-Laser с длиной волны 1064 нм. Особенностью этого лазера является способность передавать энергию через жидкую среду. Основу лазера составляет твердый кристалл иттрия-алюминиевого граната (YAG) с добавлением

земного элемента неодимия (Nd), который производит свет. Nd:YAG-Laser вызывает глубокую коагуляцию ткани. В зависимости от калибра коагулируемого сосуда желаемый эффект достигается 1—3-секундным воздействием на ткань мощностью 15—30 Вт. В случае коагуляции крупных анастомозов мощность воздействия увеличивают до 40 Вт. Однако здесь требуется проявлять осторожность, так как сильный кровоток служит теплоотводом, снижая мощность лазера и тем самым гемостаз. Для безопасности наконечник волокна размещают в пределах 1 см от места воздействия. Большинство лазерных волокон заканчивается прижигающим концом (end-firing laser), однако при переднем расположении плаценты часто используют лазерное волокно с прижигающей стороной, расположенной сбоку (side-firing laser). Диаметр этого волокна слишком велик для прохождения через оперативный канал и требуется дополнительный порт.

Перед операцией беременную размещают на операционном столе в положении на спине, с возможностью бокового наклона при возникновении симптомов сдавления нижней полой вены. Проводят регионарную анестезию и катетеризируют мочевого пузырь. Затем под контролем УЗИ-доплерографии через кожный разрез в полость матки, а далее в полость амниона вводят троакар. Интраоперационная доплерография позволяет избежать травмирования крупных сосудов при проведении прокола миометрия. Амниоцентез должен происходить быстро, чтобы избежать растяжения мембран. При необходимости проводят отбор проб на генетический и бактериологический анализ, проточно-промывное дренирование полости амниона.

При выполнении SLPVCV необходимо придерживаться **3-шаговой схемы**: 1) диагностическая фетоскопия с идентификацией индивидуальных зон перфузии каждого плода, с определением сосудистых анастомозов; 2) непосредственно коагуляция обнаруженных шунтов; 3) осмотр коагулированных сосудов на предмет кровотечения, проведение повторной коагуляции при необходимости и диагностический осмотр амниотической полости и элементов плода.

Операция заканчивается амниоредукцией, после которой под контролем ультразвука производят удаление троакара. При отслойке плаценты или выраженном кровотечении из сосудов матки проводят лапаротомию с выполнением хирургического гемостаза. В норме кровотечение незначительное и останавливается через 5—10 мин после наложения повязки или дермабонда (кожного клея). Боковой наклон пациентки также способствует быстрой остановке кровотечения.

Самое частое осложнение процедуры — разрыв плодного пузыря, который возможен в первые 3 нед после вмешательства. При отсутствии лечения СФФГТ смертность составляет 80—90%. Этот показатель зависит от тяжести течения и срока беременности и большей частью объясняется развитием таких осложнений, как разрыв плодного пузыря, антенатальная смерть плода, преждевременная отслойка плаценты, выкидыш и пре-

ждевременные роды. В целом метод селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов способствует 85—92% выживанию по меньшей мере одного из близнецов независимо от стадии синдрома. Напротив, вероятность выживания второго плода колеблется от 44 до 68% и зависит от степени тяжести СФФГТ [3].

Выше было отмечено, что селективная лазерная фотокоагуляция сосудистых анастомозов является методом выбора в терапии СФФГТ. Однако в случае возникновения несовместимых с жизнью аномалий развития у одного из близнецов либо при неэффективности лазерной терапии нередко применяют методику *селективного фетоцида* — целенаправленного умерщвления аномального близнеца. Важной особенностью данной процедуры при монохориальном типе плацентации является прерывание притока крови к одному из плодов, сохраняя при этом приток крови ко второму. R. Quintero и соавт. впервые описали успешно проведенную окклюзию сосудов пуповины при лечении акардии у монохориальных близнецов. Эта техника была в дальнейшем расширена для лечения других осложнений монохориальных беременностей, включая СФФГТ III—IV стадии с несовместимыми для жизни аномалиями одного из плодов, водянкой и критическими изменениями на доплерографии. Умбиликальная окклюзия требует доступа к амниотической полости нежизнеспособного близнеца. Этот доступ может быть осложнен наличием олигогидроамниона.

Существуют 2 метода умбиликальной окклюзии: перевязка пуповины (umbilical cord ligation — UCL); фотокоагуляция пуповины (umbilical cord photocoagulation — UCP). Более ранние методы селективного фетоцида: эмболизация сосудов пуповины или введение тромбогенных веществ — в настоящий момент не используются в связи с высоким риском повреждения второго близнеца через функционирующие межплодовые анастомозы. Процедуру выполняют под местной анестезией через 3,5-миллиметровый троакар, который проводят в амниотическую полость через 1—2-миллиметровый кожный разрез под непрерывным контролем УЗИ-доплерографии. После эндоскопической визуализации пуповины плода через второй порт либо через рабочий канал эндоскопа с помощью полуавтоматического сшивателя (1-й метод) или Nd:YAG-Laser мощностью 20—40 Вт (2-й метод) выполняют окклюзию пуповины. Прекращение поступления крови через пуповину регистрируют с помощью интраоперационной доплерографии. В настоящий момент рассматривается возможность внедрения в практику нового метода умбиликальной окклюзии — ультразвукового пересечения пуповины.

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

одного из плодов после хирургического лечения составляет 86—92%, обоих плодов — 50—70%. При возникновении послеоперационных осложнений выживаемость существенно снижается и составляет 29—88% для одного и 0—58% для обоих плодов. Данные колебания объясняются различными типами возможных осложнений и связанным с ними риском для жизни одного или обоих плодов [3, 12, 13].

Довольно интересные результаты дают хирургические методы лечения СФФГТ у близнецов третьего порядка. S. Peeters и соавт. в своей работе демонстрируют метаанализ 132 случаев СФФГТ у ди- (105 случаев) и монохориальных (27 случаев) триплетов за период с 1990 по 2010 г.:

- I стадия СФФГТ по R. Quintero: монохориальные 7% (2/27), дихориальные 2% (2/105);
- II стадия СФФГТ по R. Quintero: монохориальные 15% (4/27), дихориальные 23% (24/105);
- III стадия СФФГТ по R. Quintero: монохориальные 45% (12/27), дихориальные 68% (72/105);
- IV стадия СФФГТ по R. Quintero: монохориальные 33% (9/27), дихориальные 7% (7/105).

Согласно полученным данным, перинатальная выживаемость как минимум одного близнеца в моно- и дихориальных тройнях после проведенного лечения составила 70% (19/27) и 91% (96/105) соответственно ($p = 0,004$). Выживаемость всех близнецов в моно- и дихориальных тройнях составила 51% (38/75) и 76% (220/291) соответственно ($p = 0,018$). Средний гестационный возраст близнецов составил 28 нед (интервал 18—40 нед) у монохориальных и 31 нед (интервал 20—39 нед) у дихориальных триплетов ($p = 0,016$). Выживаемость дихориальных триплетов в группе SLPCV была значительно выше по сравнению с группами амниоредукции или селективного фетоцида ($p = 0,007$). Неонатальная смерть в течение 4 нед после рождения составила 8% (6/75) у монохориальных триплетов и 8% (24/291) у дихориальных триплетов (p несущественно) [14]. Исследование D.L. Vanderbilt и соавт. демонстрирует снижение показателей риска неврологических осложнений у близнецов с СФФГТ после лазерной терапии до 10,8—19% [11].

Таким образом, несмотря на развитие современной науки и медицины, в этиологии, патогенезе и лечении данного синдрома все еще остается много вопросов. Как и прежде, остро стоит проблема ранней диагностики СФФГТ. Но прогресс не стоит на месте. По всему миру ведутся исследования и предлагаются новые методики диагностики и лечения СФФГТ. Цена победы над этой патологией — жизнь и здоровье ребенка. Дети — наше будущее, и за него мы должны бороться, прилагая все возможные усилия и средства.

ЛИТЕРАТУРА (№ 3—25 — см. REFERENCES)

1. Сичинава А.Г., Панина О.Б. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности и родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003; 2 (3): 56—62.
2. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. *Акушерство: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

REFERENCES

1. Sichinava A.G., Panina O.B. Multiple Pregnancy. Modern Approaches to Management of Pregnancy and Labor. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2003; 2 (3): 56—62. (in Russian)
2. Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Savelyeva G.M. *Obstetrics: National leadership [Akusherstvo: Natsionalnoe rukovodstvo]*. M.: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)
3. Quintero R.A. et al. *Twin-twin transfusion syndrome*. Informa UK Ltd. 2007.
4. Lewi L. et al. Twin-twin transfusion syndrome: the good news is; there is still room for improvement. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2012; 91: 1131—3.
5. Lewi L. et al. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2003; 15: 177—94.
6. Kumar S. *Handbook of Fetal Medicine*. Cambridge University Press; 2009.
7. Hobbins J.C. *Obstetric Ultrasound*. Blackwell Publishing. 2008; 99—107.
8. Sutcliffe A.G., Sebire N.J., Pigotta A.J., Taylor B., Edwards P.R., Nicolaides K.H. Outcome for children born after in utero laser ablation therapy for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br. J. Obstet. Gynaecol*. 2001; 108: 1246—50.
9. Gandhi M., Papanna R., Teach M., Johnson A., Kenneth J., Moise Jr. Suspected twin-twin transfusion syndrome. *J. Ultrasound. Med*. 2012; 31: 941—5.
10. Hernandez-Andrade E., Benavides-Serralde J.A., Cruz-Martinez R., Welsh A., Mancilla-Ramirez J. Evaluation of conventional doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn. Ther*. 2012; 32: 22—9.
11. Vanderbilt D.L., Schrager S.M., Llanes A., Chmait R.H. Prevalence and risk factors of cerebral lesions in neonates after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2012; 207 (4): 320.e1—6.
12. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), with the assistance of L.L. Simpson. Twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2013: 3—18.
13. Khalek N., Johnson M.P., Bebbington M.W. Fetoscopic laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Semin. Perinat. Surg*. 2013; 22: 18—23.
14. Peeters S.H.P., Middeldorp J.M., Lopriore E., Klumper F.J., Oepkes D. Monochorionic triplets complicated by fetofetal transfusion syndrome: A case series and review of the literature. *Fetal Diagn. Ther*. 2012; 32: 239—45.
15. Marsit C.J., Koestler D.C., Watson-Smith D., Boney C.M., Padbury J.F., Luks F. Developmental genes targeted for epigenetic variation between twin-twin transfusion syndrome children. *Clin. Epigenet*. 2013; 5: 18.
16. Galea P., Scott J.M., Goel K.M. Feto-fetal transfusion syndrome. *Arch. Dis. Child*. 1982; 57: 781—3.
17. Strauss A., Harrison M.R., Hepp H., Paek B. Fetale Chirurgie. *Speculum — Z. Gynäkol. Geburtsh*. 2001; 19 (4, Ausgabe für Schweiz): 14.
18. Strauss A., Harrison M.R., Hepp H., Paek B. Fetale Chirurgie. *Speculum — Z. Gynäkol. Geburtsh*. 2001; 19 (4, Ausgabe für Österreich): 14—22.
19. Levine D. et al. *MR Imaging of Multiple Gestations; Atlas of Fetal MRI*. Taylor & Francis Group, LLC; 2005; 163—73.
20. Lopriore E., Middeldorp J.M., Oepkes D., Kanhai H.H., Walther F.J., Vandenbussche F.P. Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligopolyhydramnios sequence. *Placenta*. 2007; 28: 47—51.
21. Gratacós E., Ortiz J.U., Martinez J.M. A systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. *Fetal Diagn. Ther*. 2012; 32: 145—55.
22. De Lia J.E., Kuhlmann R.S., Emery M.G. Maternal metabolic abnormalities in twin-to-twin transfusion syndrome at mid-pregnancy. *Twin Res*. 2000; 3: 113—7.
23. Kazumichi Fujioka, Hitomi Sakai, Satoshi Tanaka, Sota Iwatani, Keiko Wada et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in monochorionic diamniotic twins with twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser photocoagulation. *Kobe J. Med. Sci*. 2013; 59 (1): E28—35.
24. Ryo Yamamoto, Keisuke Ishii, Haruka Muto, Haruna Kawaguchi, Masaharu Murata, Shusaku Hayashi et al. The use of amniotic fluid discordance in the early second trimester to predict severe twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn. Ther*. 2013; 34: 8—12.
25. Hernandez-Andrade E., Benavides-Serralde J.A., Cruz-Martinez R., Welsh A., Mancilla-Ramirez J. Evaluation of conventional doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn. Ther*. 2012; 32: 22—29.

Поступила 23.08.14
Received 23.08.14