

Оригинальная статья
@ Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Маркова Т.В., Поспелова Я.Ю., 2021
УДК: 618.252-089
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-4-13

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ЛАЗЕРНОЙ КООГУЛЯЦИИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ АНАСТОМОЗОВ С ЦЕЛЬЮ КУПИРОВАНИЯ СИНДРОМА ФЕТО-ФЕТАЛЬНОЙ ТРАНСФУЗИИ У МОНОХОРИАЛЬНЫХ ДИАМНИОТИЧЕСКИХ ДВОЕН

М.В. Павличенко, Н.В. Косовцова, Т.В. Маркова, Я.Ю. Поспелова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»
Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. В последние годы проблема многоплодия приобрела особую значимость, что связано с неуклонным ростом частоты многоплодной беременности во всем мире. Синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ) является классическим примером несбалансированного функционирования плацентарных анастомозов, что приводит к трансфузии крови между плодами. Частота встречаемости данного синдрома в группе монохориальных диамниотических двоен составляет от 8% до 15% и при отсутствии своевременной диагностики и внутриутробной коррекции приводит к смерти одного или обоих плодов в 70-100% случаев. Представляет научный интерес вопрос влияния различных методов внутриутробной хирургической коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии (СФФТ) при монохориальном диамниотическом многоплодии на перинатальные исходы. **Цель исследования** — изучить влияние разных видов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов (ЛКПА) на перинатальные исходы при внутриутробной хирургической коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии (СФФТ). **Материалы и методы.** В зависимости от применяемой хирургической техники женщины были разделены на три группы: метод тотальной коагуляции плацентарных анастомозов — 1 группа (58 беременных); метод селективной коагуляции плацентарных анастомозов — 2 группа (67 беременных); метод последовательной селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов — 3 группа (62 беременных). **Результаты.** Нами были проанализированы результаты внутриутробной хирургической коррекции СФФТ различными методами лазерной коагуляции плацентарных анастомозов 187 женщинам с монохориальным диамниотическим типом плацентации II-IV степеней по Quintero. Мы получили статистически достоверные различия по многим показателям перинатального периода в зависимости от применяемого метода ЛКПА. **Обсуждение.** Последовательная селективная ЛКПА зарекомендовала себя наиболее эффективной, безопасной и перспективной методикой коррекции СФФТ. Полученные данные указывают на возможные пути улучшения показателей пролонгирования беременности и выживаемости плодов после применения внутриутробной хирургической коррекции сосудистых анастомозов плаценты. **Заключение.** Последовательная селективная ЛКПА зарекомендовала себя как лучшая методика для коррекции СФФТ с наименьшими перинатальными потерями и послеоперационными осложнениями, а также наиболее высокой эффективностью.

Ключевые слова: фето-фетальный трансфузионный синдром, монохориальная диамниотическая двойня, лазерная коагуляция плацентарных анастомозов, перинатальные исходы.

Цитирование: Опыт применения различных методик лазерной коагуляции плацентарных анастомозов с целью купирования синдрома фето-фетальной трансфузии у монохориальных диамниотических двоен / М. В. Павличенко, Н. В. Косовцова, Т. В. Маркова, Я. Ю. Поспелова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 4-13. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-4-13.

Cite as: Experience with different techniques of laser coagulation of placental anastomoses to relieve feto-fetal transfusion syndrome in monochorionic diamniotic twins / M. V. Pavlichenko, N. V. Kosovtsova, T. V. Markova, J. Y. Pospelova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 4-13. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-4-13

Рукопись поступила: 25.02.2021. Принята в печать: 01.06.2021

EXPERIENCE WITH DIFFERENT TECHNIQUES OF LASER COAGULATION OF PLACENTAL ANASTOMOSES TO RELIEVE FETO-FETAL TRANSFUSION SYNDROME IN MONOCHORIONIC DIAMNIOTIC TWINS

M.V. Pavlichenko, N.V. Kosovtcova, T.V. Markova, J.Y. Pospelova

Ural Research Institute for Maternal and Child Welfare, Ekaterinburg, Russian Federation

Introduction. In recent years, the problem of multiple fetuses has become particularly important, which is associated with a steady increase in the frequency of multiple pregnancies worldwide. The feto-fetal transfusion syndrome (FFTS) is a classic example of unbalanced functioning of placental anastomoses, which leads to transfusion between fetuses. The incidence of this syndrome in a group of monochorionic diamniotic twins ranges from 8% to 15% and, in the absence of timely diagnosis and intrauterine correction, leads to death of one or both fetuses in 70-100% of cases. The effect of different methods of intrauterine surgical correction of FFTS in monochorionic diamniotic multiple fetuses on perinatal outcomes is of scientific interest. **Purpose of the study** — to investigate the effect of different types of laser coagulation of placental anastomosis (LCPA) on perinatal outcomes in intrauterine surgical correction of FFTS. **Materials and methods.** Depending on the surgical technique used, women were divided into three groups: the total placental anastomosis coagulation method, Group 1 (58 pregnant women); the selective placental anastomosis coagulation method, Group 2 (67 pregnant women); the sequential selective laser coagulation of placental anastomoses, Group 3 (62 pregnant women). **Results.** We analyzed the results of intrauterine surgical correction of FFTS by different methods of laser coagulation of placental anastomoses in 187 women with monochorionic diamniotic type of placentation of II-IV degrees according to Quintero. We obtained statistically significant differences in many perinatal period indices depending on the LCPA method used. **Discussion.** Sequential selective LCPA has proven to be the most effective, safe, and promising technique for correction of FFTS. The data obtained indicate possible ways to improve pregnancy prolongation and fetal survival rates after the use of intrauterine surgical correction of placental vascular anastomoses. **Conclusion.** Sequential selective LCPA has proven to be the best technique to correct FFTS with the least perinatal losses and postoperative complications, as well as the highest efficacy.

Keywords: feto-fetal transfusion syndrome, monochorionic diamniotic twins, laser coagulation of placental anastomoses, perinatal outcomes.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы проблема многоплодия приобрела особую значимость, что связано с неуклонным ростом частоты многоплодной беременности во всем мире, обусловленным широким внедрением в практику вспомогательных репродуктивных технологий. Широкое использование вспомогательных репродуктивных технологий с применением микроинвазивных методик наряду с возрастающим материнским возрастом привело к тому, что частота возникновения многоплодия составляет около 68% всех наступивших беременностей в данной группе женщин [1-5].

Многоплодие относится к беременности высокого риска в связи со значительным риском развития осложнений со стороны матери: ранние репродуктивные потери, гипертензивные расстройства, анемия, кровотечение, оперативное родоразрешение, осложнения послеродового периода. Осложнениями со стороны плодов при многоплодии являются задержка роста одного или обоих плодов, недоношенность, повышенная частота врожденной аномалии развития [6-8].

Высокая заболеваемость и смертность при монохориальной двойне по сравнению с дихориальной в основном связаны с особенностями ангиоархитектуры монохориальной плаценты. Плацентарные анастомозы, объединяющие системы кровообращения двух плодов, являются патогенетической основой развития специфических осложнений: синдрома фето-фетальной трансфузии (СФФТ), синдрома анемии-полицитемии (САП),

синдрома олигурии-полиурии (СОП), синдрома избирательного замедления роста плода (СЗР), синдрома обратной артериальной перфузии (СОАП). Указанные осложнения повышают риск как перинатальных потерь, так и перинатальной заболеваемости [9-12].

Несмотря на многочисленные исследования, направленные на совершенствование акушерской тактики и неонатальной помощи детям, новорожденные от многоплодной беременности представляют группу высокого риска развития перинатальных осложнений. Выявлено увеличение внутриутробной гибели плодов из монохориальных диамниотических двоен в четыре раза, перинатальной смертности — в 10 раз, неонатальной смертности — в шесть раз, частоты ДЦП у детей — в 3-7 раз по сравнению с одноплодной беременностью [13-16].

Использование во время беременности современных методов лучевой диагностики позволяет с большой долей вероятности диагностировать внутриутробную патологию плода. Новые возможности открывают малоинвазивные и фетоскопические внутриутробные манипуляции. Терапия плода — относительно молодое, но постоянно развивающееся направление перинатальной медицины. Современные возможности фетальной хирургии повышают вероятность сохранения жизни обоих плодов, однако их влияние на улучшение прогноза для здоровья ребенка нуждается в дополнительном изучении и уточнении [17-21].

Как естественное течение беременности при монохориальном типе плацентации, так и фе-

тальное хирургическое вмешательство повышают риск преждевременных родов, перинатальных потерь, длительность интенсивной терапии и тяжесть как респираторных, так и неврологических нарушений у новорожденных. Важной задачей является определение оптимального времени и метода лечения СФФТ. Различия в технике выполнения операции связаны с последовательностью и степенью селективности. На сегодняшний день различают несколько методик лазерной коагуляции плацентарных анастомозов:

1. Тотальная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов. При этой хирургической методике процедура коагуляции осуществляется со всеми сосудами, проникающими через разделительную мембрану, независимо от того, анастомозируют они или нет.

2. Селективная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов. При использовании этой методики воздействие осуществляется на анастомозирующие сосуды.

3. Последовательная селективная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов. При использовании этого метода сосудистые анастомозы подвергаются лазерной коагуляции последовательно: сначала артериовенозные анастомозы от донора к реципиенту, затем артериовенозные анастомозы от реципиента к донору. Остается нерешенным вопрос об очередности коагуляции поверхностных и глубоких артериовенозных анастомозов.

4. Метод Соломона. Лазерные импульсы коагулируют области плаценты, между уже прожженными анастомозами, предположительно содержащими глубоко расположенные сосуды, соединяющие близнецов, которые не обнаруживаются при эндоскопии. Данный метод мы не использовали в связи с большим количеством осложнений.

После адекватно проведенной внутриутробной хирургической коррекции СФФТ методом лазерной коагуляции плацентарных анастомозов неонатальные исходы у детей из монохориальных двоен будут эквивалентны аналогичным исходам у новорожденных из неосложненных беременностей того же гестационного срока. Большое значение имеет возможность пролонгировать беременность до сроков жизнеспособности плодов [22, 23].

Представляет научный интерес вопрос влияния различных методов внутриутробной хирургической коррекции СФФТ при монохориальном диамниотическом многоплодии на перинатальные исходы.

В целях разработки оптимальных методов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов для купирования СФФТ, улучшения показателей перинатальной заболеваемости и смертности большое значение имеет междисциплинарное взаимодействие команды специалистов (акушеры-гинекологи, реаниматологи-анестезиологи, ультразвуковые специалисты, неонатологи, неврологи).

На протяжении последних 20 лет Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ занимается проблемами монохориального многоплодия [1, 6]. С 2010 г. внедрены методы хирургической коррекции СФФТ при осложненном монохориальном многоплодии [9]. Изучение перинатальных исходов у детей из монохориальных диамниотических двоен явилось закономерным этапом продолжения исследовательской работы [10].

Цель исследования — изучить влияние разных видов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов (ЛКПА) на перинатальные исходы при внутриутробной хирургической коррекции СФФТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено ретроспективное исследование по типу «случай-контроль» и проанализированы результаты внутриутробной хирургической коррекции СФФТ методом лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у 187 женщин с монохориальным диамниотическим типом плацентации II-IV степени по Quintero. В зависимости от применяемой хирургической техники женщины были поделены на три группы: метод тотальной коагуляции плацентарных анастомозов — 1 группа (58 беременных); метод селективной коагуляции плацентарных анастомозов — 2 группа (67 беременных); метод последовательной селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов — 3 группа (62 беременных).

Все группы наблюдаемых беременных достоверно не различались по возрасту, соматическому анамнезу (табл. 1), акушерско-гинекологическому анамнезу (табл. 2), неспецифическим осложнениям течения монохориальной беременности. Все наблюдаемые беременные были в возрасте от 20 до 36 лет, показатель среднего возраста составил $28 \pm 5,4$ года в 1 группе, $26 \pm 4,8$ года — во 2 группе и $29 \pm 3,6$ лет — в 3 группе.

Таблица 1
Соматический анамнез обследованных пациенток

Группы соматических заболеваний	Количество пациенток						* Достоверность различий
	1 группа		2 группа		3 группа		
	58 беременных	67 беременных	62 беременных				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Гипертоническая болезнь	10	17,2	11	16,4	10	16,1	p>0,05
Заболевания органов дыхания	6	10,3	7	10,4	6	9,6	p>0,05
Заболевания желудочно-кишечного тракта	10	17,2	10	14,9	9	14,5	p>0,05
Болезни крови (анемия)	17	29,3	20	29,9	18	29,0	p>0,05
Всего	43	74,1	48	71,6	43	69,4	

Примечание: * — достоверность оценивалась между аналогичными показателями всех групп: 1:2; 1:3; 2:3.

В таблице 2 отражены особенности акушерско-гинекологического анамнеза пациенток наблюдаемых групп.

Таблица 2
Акушерско-гинекологический анамнез наблюдаемых пациенток

Акушерско-гинекологический анамнез	Количество пациенток						*Достоверность различий
	1 группа		2 группа		3 группа		
	58 беременных		67 беременных		62 беременных		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Хроническая внутриматочная инфекция	9	15,5	11	16,4	10	16,1	p>0,05
Использование вспомогательных репродуктивных технологий	3	5,2	4	6,0	4	6,5	p>0,05
Медицинские аборт в анамнезе	15	25,9	17	25,4	15	24,2	p>0,05
Первобеременные	6	10,3	7	10,4	6	9,7	p>0,05
Повторно беременные, первородящие	20	34,5	22	32,8	20	32,3	p>0,05
Повторнородящие	29	50,0	34	50,8	32	51,6	p>0,05
Невынашивание в анамнезе	19	32,8	22	32,8	20	32,3	p>0,05

Примечание: * — достоверность оценивалась между аналогичными показателями всех групп: 1:2; 1:3; 2:3.

Одним из наиболее часто встречающихся при СФФТ осложнений, которое во всех случаях сопровождалось выраженным многоводием, была истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), наблюдающаяся у 9 (15,5%) женщин 1 группы, у 11 (16,4%) беременных 2 группы и у 10 (16,1%) пациенток 3 группы. Всем пациентам проводилась коррекция ИЦН акушерским пессарием.

Наиболее частые осложнения, встречающиеся при СФФТ, которые во всех случаях сопровождалась выраженным многоводием: истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) (12,8% случаев), преждевременный разрыв плодного пузыря (24,6% наблюдений). Большую долю занимали пациентки с СФФТ III степени по Quintero. Пациентки с IV степенью трансфузии встречались в 7,2% случаев. Преждевременный разрыв плодного пузыря был зафиксирован примерно в четверти наблюдений: у 15 (25,9%) женщин, 17 (25,4%) пациенток и 15 (24,2%) беременных соответственно. Презклампсия и отслойка нормально расположенной плаценты встречались в единичных наблюдениях: у одной (1,7%) и двух (3,4%) беременных соответственно в 1 группе, у трех (4,5%) и двух (3,0%) женщин из 2 группы, у трех (4,8%) и двух (3,2%) пациенток 3 группы. Группы были сопоставимы по показателям соматического статуса, акушерско-гинекологического анамнеза, осложнениям беременности.

Критерием включения пациенток в исследование являлся диагноз СФФТ II-IV степени, установленный пренатально при проведении ультразвукового исследования.

Критерии исключения: наличие у пациенток СФФТ I степени с купированием симптомов при динамическом наблюдении тройни, с ультразвуковыми признаками СФФТ у плодов, наличие синдрома селективной задержки роста плода донора, диссоциированное развитие плодов, беременные с тяжелой экстрагенитальной патологией (сахарным диабетом, врожденными пороками развития женских половых органов, множественной миомой матки).

Для оценки показателя эффективности мы использовали фактор живорождения хотя бы одного плода. У женщин 1 группы абляция кровеносных сосудов проводилась вдоль разделительной линии между близнецами. При этой хирургической методике осуществляли коагуляцию всех сосудов, проникающих через разделительную мембрану, независимо от того, анастомозируют они или нет. Метод селективной коагуляции плацентарных анастомозов для купирования СФФТ применяли у беременных женщин 2-й группы. Проводили фетоскопическую селективную лазерную коагуляцию сосудистых анастомозов плаценты, пересекающих межамниотическую границу на ее поверхности, что было направлено на изменение монохориальной структуры плаценты на дихориальную. При использовании этой методики коагулирующее воздействие осуществлялось только на анастомозирующие сосуды. При использовании метода последовательной селективной лазерной коагуляции коммуникантных сосудов плаценты (пациенты 3-й группы) сосудистые анастомозы подвергались лазерной коагуляции последовательно: сначала артериовенозные анастомозы от донора к реципиенту, затем артериовенозные анастомозы от реципиента к донору, затем все остальные анастомозы. Выполнение лазерной абляции в такой последовательности позволяло предотвратить сброс крови донора в систему гемодинамики реципиента во время операции.

Работа основана на результатах диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук Косовой Н.В. [24].

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel (2007), IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics 22 (2013, США), Statistica for Windows 6.0 (StatSoft, США). Количественные данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней (m). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с помощью параметрического критерия t-критерия Стьюдента. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием следующих критериев достоверности: OR-отношения шансов (odds ratio-OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ), точного двустороннего критерия Фишера (F) и хи-квадрата (χ^2). Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, устанавливали равным 0,05; при $0,05 < p < 0,1$ констатировали тенденцию к изменению параметров. Для расчета использовали интернет-портал «Медицинская статистика», Россия, г. Казань.

РЕЗУЛЬТАТЫ

СФФТ является наиболее тяжелым осложнением многоплодной беременности при монохориальном типе плацентации. Был проведен сравнительный анализ эффективности различных методов ЛКПА для антенатального лечения СФФТ. Среднее значение длительности внутриутробного инвазивного вмешательства во всех группах было идентичным и составило $54,5 \pm 3,4$ минуты.

У женщин 1 группы для внутриутробной хирургической коррекции СФФТ использовали метод тотальной коагуляции плацентарных анастомозов. При этой хирургической методике осуществлялась коагуляция всех сосудов, проникающих через разделительную мембрану, независимо от того, анастомозируют они или нет. По этой методике были проведены внутриутробные вмешательства у 58 беременных, выживаемость одного или обоих плодов зафиксирована у 35 женщин и составила 62,1%.

Метод селективной коагуляции плацентарных анастомозов для купирования СФФТ применялся у беременных женщин 2 группы. Проводилась фотоскопическая селективная лазерная коагуляцию сосудистых анастомозов плаценты, пересекающих межамниотическую границу на ее поверхности. При использовании этой методики коагулирующее воздействие осуществлялось выборочно и только на анастомозирующие сосуды. Выживаемость одного или обоих плодов при применении данного метода превышала аналогичные показатели 1-й группы: средний показатель выживаемости одного или обоих плодов составил 76,1%, при этом минимальный показатель составил 73,5%, максимальный — 81,3%.

У пациенток 3 группы была внедрена методика последовательной селективной лазерной коагуляции коммуникантных сосудов плаценты (62 пациентки). При использовании этого метода сосудистые анастомозы подвергались лазерной коагуляции последовательно: сначала артериовенозные анастомозы от донора к реципиенту, затем артериовенозные анастомозы от реципиента к донору, затем все остальные анастомозы. Выполнение лазерной абляции в такой последовательности позволяло предотвратить сброс крови донора в систему гемоциркуляции реципиента во время операции. При использовании методики последовательной селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов нам удалось добиться максимального количества благоприятных исходов выживаемости одного или двух плодов: средний показатель был равен 85,5%. Этот вид ЛКПА является наиболее трудоемким, требует большего времени для идентификации анастомозирующих сосудов. Техническое оснащение новейшим оборудованием (миллиметровой оптикой), высокая квалификация врачей, удовлетворительное состояние матери и плодов в период проведения хирургической коррекции (отсутствие возникновения нарушений сердечного ритма у плодов) позволяют минимизировать перинатальные потери и снизить риск возникновения осложнений как со стороны матери, так и плодов.

Расстояние между пуповинами плодов также имело важное значение для перинатальных исходов при проведении различных видов ЛКПА с целью внутриутробной хирургической коррекции СФФТ. Чем меньше расстояние между местами отхождения пуповин монохориальных близнецов, тем хуже прогноз для выживаемости плодов. Это

связано с техническими сложностями коагуляции крупных прямых анастомозов. По результатам проведенного исследования, благоприятный исход операции при всех видах ЛКПА наблюдался при расстоянии между пуповинами плодов $8,4 \pm 0,35$ см; 95% CI: [5,5÷11,3] и неблагоприятный — $5,0 \pm 0,7$ см; 95% CI: [3,3÷6,7] ($p = 0,012$). На успех оперативного лечения влиял показатель длительности операции: при неблагоприятном результате среднее значение времени операции составляло $69,7 \pm 6,9$ минут; 95% CI: [55,4÷84,0 минут], при благоприятном результате — $47,8 \pm 3,2$ минут; 95% CI: [35,2÷60,4 минут] ($p = 0,0025$).

Самыми частыми осложнениями при проведении ЛКПА были преждевременный разрыв плодного пузыря и излитие околоплодных вод, рецидив СФФТ, гибель обоих плодов. Как правило, преждевременный разрыв плодного пузыря регистрировался через 3-14 дней после операции и в некоторых случаях характеризовался длительным подтеканием околоплодных вод. Рецидив СФФТ — одно из редких осложнений в нашей практике. Возникал в ситуации, когда не все анастомозы подвергались коагуляции. В течение 30 дней после проведения процедуры ЛКПА беременным проводилось доплеровское исследование с частотой один раз в неделю с целью выявления рецидивов развития СФФТ. При выявлении указанного осложнения акушерская тактика зависела от срока гестации: при сроке беременности менее 22 недель проводилась коагуляция сосудов пуповины наиболее поврежденного плода, в более позднем сроке лечение осуществляли методом амниоредукции. Для исключения этого осложнения дополнительно проверялся весь сосудистый меридиан и в целях выявления анемии измерялась пиковая систолическая скорость в средней мозговой артерии у оставшегося в живых плода. Гибель обоих плодов также являлась серьезным осложнением проведенной внутриутробной хирургической манипуляции, была отмечена в единичных случаях (табл. 3).

Наиболее значимые осложнения после хирургической коррекции СФФТ в наблюдаемых группах беременных представлены в таблице 3.

Выявлена прямая взаимосвязь применяемого метода ЛКПА и вероятности развития осложнений после внутриутробной хирургической коррекции СФФТ: при применении тотальной ЛКПА риск развития послеоперационных осложнений в 3,6 раза выше, чем после последовательной селективной ЛКПА. Наиболее частым осложнением явился преждевременный разрыв плодного пузыря с последующим отхождением околоплодных вод. Риск возникновения данного осложнения в 3,29 раза выше у женщин 1 группы по отношению к пациенткам 3 группы. Преждевременные роды в наших наблюдениях являлись наиболее частым осложнением после всех видов ЛКПА, отмечены у 28 (15,0%) беременных из общей группы пациенток, перенесших внутриутробную хирургическую коррекцию СФФТ. Рецидив СФФТ во всех наблюдаемых группах зафиксирован в единичных случаях, достоверных различий между группами не выявлено.

Сроки родоразрешения наблюдаемых беременных различных групп достоверно не различались, наиболее низкий показатель зафиксирован в группе 1 — $30,7 \pm 2,2$ недели, наиболее высокий показатель в группе 3 — $34,2 \pm 2,0$ недели, у пациенток группы 2 он составил $32,3 \pm 2,4$ недели.

Таблица 3

Осложнения после хирургической коррекции СФФТ

Группы	Количество пациенток по типам осложнений						Всего	
	Преждевременный разрыв плодного пузыря		Рецидив СФФТ		Гибель обоих плодов			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа 1 Тотальная ЛКПА, n=58	13	22,4	3	5,2	6	10,3	22	37,9
Группа 2 Селективная ЛКПА, n=67	10	14,9	3	4,5	3	4,5	16	23,9
Группа 3 Последовательная селективная ЛКПА, n=62	5	8,1	2	3,2	2	3,2	9	14,5
	Преждевременный разрыв плодного пузыря		Рецидив СФФТ		Гибель обоих плодов		Всего	
Критерии достоверности:	1:3 P<0,05		1:2; 1:3; 2:3 P>0,05		1:2; 1:3; 2:3 P>0,05		1:3 P<0,01	
OR-отношения шансов	OR = 3,29 ДИ 95% (1.093-9.923)						OR = 3,6 ДИ 95% (1.487-8.707)	
F-точный критерий Фишера (двусторонний)	F = 0.039634						F = 0.003805	
χ ² -Хи-квадрат	χ ² = 4.839 p=0.028						χ ² = 8.575 p=0.004	

Возможность пролонгирования беременности у женщин, более высокие антропометрические показатели физического развития и степень морфофункциональной зрелости органов и систем организма недоношенных детей при рождении являются важными предикторами жизнеспособности недоношенных детей, более благоприятного течения раннего и позднего неонатального периодов (табл. 4).

Таблица 4
Гестационный возраст наблюдаемых живорожденных детей

Методы ЛКПА	Гестационный возраст, нед. (M±m)	
	Живорожденные двойни	Живорожденные одноплодные
Группа 1 Тотальная ЛКПА, n=36	31,7±2,5	32,3±1,9
Группа 2 Селективная ЛКПА, n=51	32,0±2,9	32,0±1,8
Группа 3 Последовательная селективная ЛКПА, n=53	33,6±1,9	36,7±2,0

С совершенствованием техники ЛКПА прослеживается повышение срока гестации живорожденных детей как двоен, так и после антенатальной гибели одного из плодов, то есть наилучшие результаты зафиксированы после применения последовательной селективной ЛКПА.

Благоприятным исходом лечения СФФТ мы считали рождение хотя бы одного ребенка, предпочтению отдавалось живорождению двоен. Количественная характеристика рождения двоен и выживаемости одного из плодов после внутри-

тробной хирургической коррекции СФФТ различными вариантами ЛКПА представлены в таблице 5.

Наибольшее количество женщин, родоразрешившихся живыми детьми, зафиксировано в 3 группе — 53 (85,5%) женщины. Во 2 группе благоприятные исходы отмечены у 67 (76,1%) пациенток, в 1 группе — у 58 (62,1%) женщин. Наибольшую эффективность коррекции СФФТ в зависимости от количества новорожденных, родившихся живыми, продемонстрировал метод последовательной селективной ЛКПА. У 53 (85,5%) женщин беременность закончилась рождением 88 (71,0%) живых детей; во 2 группе у 51 (76,1%) женщины беременность закончилась рождением 83 (61,9%) живых детей; в 1 группе у 36 (62,1%) женщин беременность закончилась рождением 49 (42,2%) живых детей. При использовании селективной ЛКПА и последовательной селективной ЛКПА положительные исходы беременности наблюдались в три раза выше, чем при неселективной ЛКПА.

Базовые показатели состояния новорожденного (окраску кожного покрова, частоту сердечных сокращений, рефлекторную возбудимость, мышечный тонус и дыхание) в первые минуты после рождения оценивали по шкале Апгар, что определяло необходимость и объем реанимационной помощи, а также последующую тактику ведения пациента. В постановке диагноза «асфиксия при рождении» у недоношенных новорожденных оценка по шкале Апгар остается диагностически значимым критерием, но не является абсолютно достоверным и единственным критерием. При постановке указанного диагноза мы учитывали следующие критерии:

- наличие / отсутствие внутрижелудочковых кровоизлияний 2-3 степени в первые 72 часа жизни;
- необходимость респираторной поддержки с максимальным FiO₂ 0,9-1,0 (фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси);
- наличие / отсутствие дефицита оснований (венозная проба) в первые часы жизни более 10 ммоль/л.

Тяжесть перенесенной асфиксии у наблюдаемых групп недоношенных новорожденных представлены в таблице 6.

В группе детей после тотальной ЛКПА тяжелая асфиксия при рождении встречалась достоверно чаще, а отсутствие асфиксии при рождении регистрировалось значительно реже, чем в группе детей, рожденных после применения последовательной селективной ЛКПА.

Таблица 5

Положительные исходы при использовании различных методов ЛКПА

Методы ЛКПА	Количество пациенток				
	Родоразрешение живой двойней		Родоразрешение одним выжившим плодом		
	абс.	%	абс.	%	
Группа 1 Тотальная ЛКПА, n=36	13	36,1	23	63,9	
Группа 2 Селективная ЛКПА, n=51	32	62,8	19	37,3	
Группа 3 Последовательная селективная ЛКПА, n=53	35	66,0	18	34,0	
Критерии достоверности:					
Группы	Достоверность, P	OR-отношения шансов	F-точный критерий Фишера (двусторонний)	χ ² -Хи-квадрат	
				Значение	Уровень значимости
1:2	P<0,05	2,980 ДИ 95% (1.229-7.226)	0.017541	5.995	0.015
1:3	P<0,01	3,440 ДИ 95% (1.418-8.347)	0.00894	7.728	0.006
2:3	P>0,05				

Таблица 6

Характеристика тяжести перенесенной асфиксии у наблюдаемых групп недоношенных новорожденных

Перенесенная асфиксия	Количество пациенток					
	Группа 1 Тотальная ЛКПА, n=49		Группа 2 Селективная ЛКПА, n=83		Группа 3 Последовательная селективная ЛКПА, n=88	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
P21.0 Тяжелая асфиксия при рождении	26	53,1	36	43,4	20	22,7
Критерии достоверности	Группы	Достоверность, P	OR-отношения шансов	F-точный критерий Фишера (двусторонний)	χ ² -Хи-квадрат	
					Значение	Уровень значимости
	1:3	P<0,05	3,843 ДИ 95% (1.814-8.141)	0.00058	12.985	p<0.001
P 21.1 Средняя и умеренная асфиксия при рождении	18	36,7	32	38,5	46	52,3
Критерии достоверности	1:2 1:3 2:3	P>0,05				
Отсутствие асфиксии при рождении	5	10,2	15	18,1	22	25,0
Критерии достоверности	Группы	Достоверность, P	OR-отношения шансов	F-точный критерий Фишера (двусторонний)	Значение	Уровень значимости
Всего	49	100	83	100	88	100

Среди многих факторов, вызывающих повреждение головного мозга новорожденных, особо выделяют асфиксию, которая может быть отнесена к универсальным повреждающим агентам. Асфиксия, регистрируемая у наблюдаемых недоношенных детей при рождении, может являться как продолжением гипоксии, начавшейся еще внутриутробно на фоне течения СФФТ, так и быть показателем тяжести состояния при преждевременных родах.

У новорожденных, перенесших СФФТ, с его внутриутробной хирургической коррекцией методом тотальной ЛКПА риск перенести тяжелую

асфиксию в три раза и более выше (OR = 3,843), чем у пациентов, которым для внутриутробной хирургической коррекции применялся метод последовательной селективной ЛКПА.

Высокая оценка по шкале Апгар, свидетельствующая об отсутствии асфиксии при рождении, достоверно чаще зафиксирована у новорожденных 3 группы по сравнению с пациентами 1 группы, в группе 3 показатель «риска» отсутствия проявлений асфиксии при рождении в три раза (OR = 2,933) выше, что свидетельствует о более высокой эффективности хирургического метода лечения СФФТ в виде последовательной селек-

тивной ЛКПА по отношению к методу тотальной ЛКПА. Купирование СФФТ, обусловленного наличием сосудистых анастомозов между системами циркуляции двух плодов в общей для них плаценте, направлено на дихорионизацию плаценты и создает благоприятные условия для дальнейшего внутриутробного развития.

Учитывая высокую частоту встречаемости среднетяжелой и тяжелой асфиксии при рождении (178 детей; 80,9%), все недоношенные новорожденные, перенесшие СФФТ и его внутриутробную хирургическую коррекцию, нуждаются в пролонгированном наблюдении и лечении.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ) является одним из самых тяжелых осложнений монохориальной беременности. Этот клинический синдром, обусловленный наличием сосудистых анастомозов в монохориальной плаценте, сопровождается патологическим шунтированием крови через них от одного плода к другому. В разные годы проводились научные работы, посвященные ведению многоплодной беременности. Изучению проблем внутриутробной коррекции осложненных вариантов монохориального многоплодия посвящены работы российских и зарубежных исследователей [2, 3, 6, 9]. Результаты исследования перинатальных исходов также нашли отражение в трудах отечественных и зарубежных ученых [8, 10, 13]. В период отсутствия возможности проведения эхографии у беременных СФФТ мог быть диагностирован только при рождении детей. Основными критериями выступали разница в массе тела новорожденных более 15-20% и в уровне гемоглобина более 50 г/л. Последующие исследования доказали недостоверность данных признаков [8, 12]. Ряд исследований показал зависимость перинатальных исходов от стадии СФФТ по классификации Квинтеро с соавт. [20, 23].

В ФГБУ «УрНИИ ОММ» используется три основных метода ЛКПА: тотальная ЛКПА, селективная ЛКПА, последовательная селективная ЛКПА. Метод Соломона мы не использовали в связи с большим количеством осложнений, по данным литературы [25, 26].

Решение вопроса о выборе метода ЛКПА в каждом конкретном случае является сложным вопросом и зависит от опыта хирурга и технических возможностей для выполнения внутриутробной хирургической коррекции СФФТ [24, 25]. Коллектив авторов считает, что дальнейшее изучение ультразвуковых, фетоскопических и других перинатальных предикторов благоприятного исхода при использовании различных методов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов позволит выработать персонализированный подход к консультированию пациенток и выбору тактики оперативного лечения. Наши данные совпадают с мнением большинства ученых [26, 27, 28, 29, 30] о том, что последовательная селективная ЛКПА зарекомендовала себя наиболее эффективной методикой для коррекции СФФТ с наименьшими перинатальными потерями и послеоперационными осложнениями. Полученные данные указывают на возможные пути улучшения показателей пролонгирования беременности и выживаемости плодов после применения указанного метода внутриутробной хирургической коррекции сосудистых анастомозов плаценты. Получение статистически значимых различий между изучаемыми

показателями в трех группах свидетельствует, что метод последовательной селективной ЛКПА является самым эффективным, безопасным и перспективным методом лечения СФФТ по отношению к тотальной и селективной ЛКПА.

Благоприятные исходы внутриутробной хирургической коррекции указанным видом ЛКПА отмечены у 53 (85,5%) женщин, из них 35 (66,0%) беременных родоразрешились двойней. Осложнения после хирургической коррекции СФФТ в виде преждевременного разрыва плодного пузыря, рецидива СФФТ и гибели обоих плодов отмечены в малом числе наблюдений — у 9 (14,5%) женщин. Тяжелая асфиксия при рождении зафиксирована у 20 (22,7%) новорожденных, значительно чаще преобладала среднетяжелая и умеренная асфиксия — 46 (52,3%) новорожденных. Сравнение перинатальных исходов и получение достоверных различий по выбранным качественным признакам (OR-отношения шансов с 95% доверительным интервалом, точного двустороннего критерия Фишера F и хи-квадрата χ^2) означает низкую вероятность того, что выявленные между группами различия носят случайный характер.

Совершенствование медицинской помощи детям, перенесшим СФФТ и его внутриутробную хирургическую коррекцию, требует продолжения научных исследований и разработки клинических рекомендаций по ведению данной категории новорожденных на всех этапах выхаживания.

ВЫВОДЫ

1. СФФТ является осложнением монохориальной многоплодной беременности и требующим своевременной внутриутробной хирургической коррекции. Для внутриутробной хирургической коррекции СФФТ могут быть использованы различные виды ЛКПА: тотальная ЛКПА, селективная ЛКПА и последовательная селективная ЛКПА. По нашим данным, использование последовательной селективной ЛКПА для внутриутробной хирургической коррекции СФФТ является наиболее предпочтительным методом коррекции.

2. Использование метода последовательной селективной ЛКПА для внутриутробной хирургической коррекции СФФТ позволяет достоверно улучшить исходы как для беременной женщины, так и для плодов и новорожденных за счет следующих показателей:

- снижение риска послеоперационных осложнений;
- пролонгирование беременности;
- повышения количества благоприятных исходов, в том числе выживаемости обоих плодов;
- улучшения состояния недоношенных детей при рождении (показатели шкалы Апгар), что предопределяет выбор способа реанимации, предотвращает повреждения головного мозга и развитие неврологического дефицита в отдаленные сроки.

Перспективным направлением является продолжение изучения акушерской тактики ведения беременных с монохориальным многоплодием, методов внутриутробной хирургической коррекции СФФТ, а также разработка индивидуальных реабилитационных программ с целью улучшения качества жизни недоношенных новорожденных из монохориальных диамниотических двоен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мальгина, Г. Б. Многоплодная беременность как причина сверхранних преждевременных родов / Г. Б. Мальгина, Н. В. Башмакова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 6. – С. 58-62. [Malgina, G. B. Multiple pregnancy as a cause of early and early birth / G. B. Malgina, N. V. Bashmakova // Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. – 2016. – Vol. 16 (6). – P. 58-62. (In Russ)].
2. Twin-twin transfusion syndrome — what we have learned from clinical trials / Djaafri F, Stirnemann J., Mediouni I. [et al.] // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2017 – Vol. 22 (6). – P. 367-375.
3. Логутова, Л. С. Современные аспекты диагностики и коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома при многоплодной монохориальной беременности / Л. С. Логутова, П. С. Шилкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 3. – 11-17. [Logutova, L. S. Modern aspects of diagnostics and correction of Feto-fetal transfusion syndrome with monochorionic multiple pregnancy / L. S. Logutova, P. S. Shilkina // Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. – 2020. – Vol. 20 (3). – P. 11-17. (In Russ)]. – <https://doi.org/10.17116/rosakush20202003111>.
4. Management of monochorionic twin pregnancy / The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. – 2017.
5. Melka, S. Labor and Delivery of Twin Pregnancies / S. Melka, J. Miller, N. S. Fox // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2017. – Vol. 44 (4). – P. 645-654. – Doi: 10.1016/j.ogc.2017.08.004.
6. Синдром фето-фетальной трансфузии. Анализ исходов после проведения фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов / Я. Ю. Поспелова, Н. В. Косовцова, М. В. Павличенко, Т. В. Маркова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 4. – С. 22-28. [Feto-fetal transfusion syndrome. Analysis of outcomes after fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses / Ya. Yu. Pospelova, N. V. Kosovtsova, M. V. Pavlichenko, T. V. Markova // Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. – 2019. – Vol. 19 (4). – P. 22-28. (In Russ)]. – <https://doi.org/10.17116/rosakush20191904122>.
7. Bamberg, C. Update on twinto-twin transfusion syndrome / C. Bamberg, K. Hecher // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2019. – Vol. 58. – P. 55-65. – Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.011.
8. Experience of repeated fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses in case of recurrence of twin-to-twin transfusion syndrome / A. V. Mikhailov, A. N. Romanovsky, P. A. Ovsyannikov [et al.] // *Translational Medicine.* – 2018. – Vol. 5 (3). – P. 66-69. – <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-3-66-69>.
9. Коррекция патологии плода методами внутриутробной хирургии / Н. В. Башмакова, Н. В. Косовцова, Г. Б. Мальгина, М. В. Павличенко // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 3. – С. 19-27. [Correction of fetal pathology by methods of intrauterine surgery / N. V. Bashmakova, N. V. Kosovtsova, G. B. Malgina, M. V. Pavlichenko // Bulletin Of Roszdravnadzor. – 2016. – № 3. – P. 19-27. (In Russ)].
10. Перинатальные исходы при различных методах внутриутробной хирургической коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии при беременности монохориальной диамниотической двойней / М. В. Павличенко, Н. В. Косовцова, Н. В. Башмакова, Т. В. Маркова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 33-38. [Perinatal outcomes after different intrauterine surgical correction techniques for feto-fetal transfusion syndrome in monochorionic diamniotic twin pregnancy / M. V. Pavlichenko, N. V. Kosovtsova, N. V. Bashmakova, T. V. Markova // Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. – 2017. – Vol. 17 (3). – 33-38. (In Russ.)]. – <https://doi.org/10.17116/rosakush201717333-38>.
11. Twin-twin transfusion syndrome in the era of fetoscopic laser surgery: antenatal management, neonatal outcome and beyond / M. S. Spruijt, E. Lopriore, S. J. Steggerda [et al.] // *Expert Review of Hematology.* – 2020. – Vol. 13 (3). – P. 259-267. – Doi: 10.1080/17474086.2020.1720643.
12. The history of treatment of twin-to-twin transfusion syndrome / C. L. Glennon, S. A. Shemer, R. Palma-Dias [et al.] // *Twin Res Human Genet.* – 2016. – Vol. 19 (3). – P. 168-174.
13. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome / K. Hecher, H. M. Gardiner, A. Diemert [et al.] // *Lancet Child Adolesc Health.* – 2018. – Vol. 2 (7). – P. 525-535.
14. Evolution of stage 1 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): systematic review and meta-analysis / A. Khalil, E. Cooper, R. Townsend [et al.] // *Twin Res Human Genet.* – 2016. – Vol. 19 (3). – P. 207-216.
15. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome: is there still room for improvement? / M. S. Spruijt, E. Lopriore, R. Tan [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8 (8). – P. 1226.
16. Neonatal cerebral lesions predict 2-year neurodevelopmental impairment in children treated with laser surgery for twin-twin transfusion syndrome / R. H. Chmait, A. H. Chon, S. M. Schrage [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32 (1). – P. 80-84.
17. Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system / L. S. A. Tollenaar, E. Lopriore, J. M. Middeldorp [et al.] // *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* – 2019. – Vol. 53 (6). – P. 788-793.
18. Twin anemia polycythemia sequence: current views on pathogenesis, diagnostic criteria, perinatal management, and outcome / L. S. Tollenaar, F. Slaghekke, J. M. Middeldorp [et al.] // *Twin Res Human Genet.* – 2016. – Vol. 19 (3). – P. 222-233.
19. Fetal brain imaging following laser surgery in twin-to-twin surgery / J. Stirnemann, G. Chalouhi, M. Essaoui [et al.] // *BJOG.* – 2018. – Vol. 125 (9). – P. 1186-1191.
20. Preterm delivery after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome: etiology and risk factors / A. Malshe, S. Snowise, L. K. Mann [et al.] // *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* – 2017. – Vol. 49 (5). – P. 612-616.
21. Cardiac pathophysiology in twin-twin transfusion syndrome: new insights into its evolution / C. Wohlmuth, D. Boudreaux, K. J. Moise Jr. [et al.] // *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* – 2018. – Vol. 51 (3). – P. 341-348.
22. Mortality, morbidity and 2-years neurodevelopmental prognosis of twin to twin transfusion syndrome after fetoscopic laser therapy: a prospective, 58 patients cohort study / M. Korsakissok, M. Groussolles, O. Dicky [et al.] // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2018. – Vol. 47 (10). – P. 555-560.
23. Severe gyration and migration disorder in fetofetal transfusion syndrome: two case reports and a review of the literature on the neurological outcome of children with lesions on neuroimaging / R. Ascherl, I. Sorge, U. Thome [et al.] // *Child's Nerv Syst.* – 2018. – Vol. 34 (1). – P. 155-163. – Doi: 10.1007/s00381-017-3595-7.
24. Косовцова, Н. В. Клинико-экспериментальное обоснование инвазивной коррекции патологических состояний плода: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.01 / Н. В. Косовцова. – Екатеринбург, 2018. – 47 с.
24. Outcome reporting across randomized trials and observational studies evaluating treatments for twin-twin transfusion syndrome: systematic review / H. Perry, J. M. N. Duffy, O. Umadia [et al.] // *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* – 2018. – Vol. 52 (5). – 577-585.
25. Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin-twin transfusion syndrome demonstrates improvement in double-twin survival rate / W. Diehl, A. Diemert, D. Grasso [et al.] // *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* – 2017. – Vol. 50 (6). – P. 728-735.
26. Treatment of twin-reversed arterial perfusion sequence using high-intensity focused ultrasound / K. Seo, K. Ichizuka, T. Okai [et al.] // *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* – 2019. – Vol. 54 (1). – P. 128-134.

27. Long-term neurodevelopmental outcome of monozygotic twins after laser therapy or umbilical cord occlusion for twin-twin transfusion syndrome / K. V. Schou, A. V. Lando, C. K. Ekelund [et al.] // Fetal Diagn Ther. – 2019. – Vol. 46 (1). – P. 20–27.
28. Long-term neurodevelopmental outcome in survivors of twin-to-twin transfusion syndrome / J. M. van Klink, H. M. Koopman, M. Rijken [et al.] // Twin Res Human Genet. – 2016. – Vol. 19 (3). – P. 55–261.
29. Evaluation of long-term neurodevelopment in twin-twin transfusion syndrome after laser therapy / N. Sananes, V. Gabriele, A. S. Weingertner [et al.] // Prenat Diagn. – 2016. – Vol. 36 (12). – P. 1139–1145.
30. Twin-twin transfusion syndrome: neurodevelopment of infants treated with laser surgery / D. Campos, A. V. Arias, T. M. Campos-Zanelli [et al.] // Arq Neuropsiquiatr. – 2016. – Vol. 74 (4). – P. 307–313.

Сведения об авторах

Павличенко Мария Васильевна, к.м.н.
ФГБУ «УрНИИ охраны материнства и младенчества»
Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
Email: pavlichenko-mariya@mail.ru

Косовцова Наталья Владимировна, д.м.н.
ФГБУ «УрНИИ охраны материнства и младенчества»
Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
Email: kosovcovan@mail.ru

Маркова Татьяна Владимировна, к.м.н.
ФГБУ «УрНИИ охраны материнства и младенчества»
Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
Email: ta.ma.vl@mail.ru.

Пospelova Яна Юрьевна
ФГБУ «УрНИИ охраны материнства и младенчества»
Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
Email: jana.pospelova@yandex.ru

Information about the authors

Mariia V. Pavlichenko, MD
Ural Research Institute for Maternal
and Child Welfare,
Ekaterinburg, Russia
Email: pavlichenko-mariya@mail.ru

Natalia V. Kosovtsova, PhD
Ural Research Institute for Maternal
and Child Welfare,
Ekaterinburg, Russia
Email: kosovcovan@mail.ru

Tatyana V. Markova, MD
Ural Research Institute for Maternal
and Child Welfare,
Ekaterinburg, Russia
Email: ta.ma.vl@mail.ru.

Jana Y. Pospelova
Ural Research Institute for Maternal
and Child Welfare,
Ekaterinburg, Russia
Email: jana.pospelova@yandex.ru.