

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „ЗДРАВНИ ГРИЖИ“
КАТЕДРА „АКУШЕРСКИ ГРИЖИ“
Ръководител: доц. д-р Надежда Хинкова, дм

Д-р Петя Петрова Чавеева

**ФЕТАЛНА ХИРУРГИЯ ПРИ УСЛОЖНЕНА
МОНОХОРИАЛНА БРЕМЕННОСТ С TRAP SEQUENCE.
ОПТИМАЛНО ВРЕМЕ НА ЛЕЧЕНИЕ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за придобиване на
образователната и научна степен „доктор”

Научна специалност

Акушерство и гинекология

Научен ръководител

Проф. д-р Славчо Томов, дмн

Проф. д-р Атанас Щерев, дм

Научен консултант

Проф. д-р Кипрос Николаидес

Доц. д-р Таня Тимева, дм

Рецензенти

Проф. д-р Стоимен Иванов, дмн

Доц. д-р Петя Андреева, дм

Плевен, 2018 г.

Дисертационният труд се състои от 142 страници и е онагледен с 42 фигури и с 19 таблици. Библиографията включва 149 литературни източника, от които 7 на кирилица и 142 на латиница.

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 26.07.2018 г. от 12.00 ч. в зала “Амброаз Паре”, ТЕЛЕЦ, аудитория на МУ – Плевен, съгласно чл. 76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицинския университет – Плевен, и въз основа на Заповед № 1609/03.07.2018 г. на Ректора на МУ – Плевен, пред **научно жури** в състав:

Председател

Проф. д-р Славчо Томов, дмн – вътрешен член за МУ – Плевен, научен ръководител на докторанта

Членове

Доц. д-р Надежда Хинкова, дм – вътрешен член

Проф. д-р Стоимен Иванов, дмн – външен член

Проф. д-р Стефан Ковачев, дмн – външен член

Доц. д-р Петя Андреева, дм – външен член

Резервни членове

Доц. д-р Йордан Попов, дм – вътрешен член

Доц. д-р Таня Тимева, дм – външен член

Материалите по защитата са на разположение в катедра „Акушерски грижи“ на факултета „Здравни грижи“ при Медицинския университет – Плевен, и са публикувани на интернет страницата на МУ – Плевен.

Забележка: В автореферата номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
I. ВЪВЕДЕНИЕ	5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	7
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	8
IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	23
V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	61
VI. ИЗВОДИ	62
VII. ПРИНОСИ	64
VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	65

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АРТ	Асистирана репродуктивна технология
АЦ	Абдоминална циркумференция
БП коагулация	Биполярна коагулация
БХБА	Бихориална биамниална двуплодна бременност
Г.с.	Гестационна седмица
ИУС	Интраутеринна смърт
МП коагулация	Монополярна коагулация двуплодна бременност
МХБА	Монохориална биамниална
НС	Обиколка на главата
ПРМ	Последна редовна менструация
РФА	Радиофреквентна аблация
сИУР	Селективна интраутеринна ретардация
ФФТС	Фето-фетален трансфузионен синдром
НIFU	Високоинтензивен фокусиран ултразвук
TRAP	Twin reversed arterial perfusion sequence

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Научният интерес към прилагането на фетална хирургия по време на бременност се задълбочава след първата ендоскопска минимално инвазивна операция, извършена от проф. Кипрос Николаидес и кол. (1992), за лечение на усложнена монохориална двуплодна бременност. Напредъкът на техническия прогрес и навлизането на новите технологии във всички сфери на общественото развитие, най-вече в областта на медицината, налагат оптимизиране и на използваните методи във феталната хирургия – т.е. за оперативно лечение на плода, пъпната връв и плацентата. За успешното прилагане на фетална хирургия по време на бременност е необходимо и създаването на специализирани звена за диагноза и консултация.

Нарастването на броя на многоплодните бременности, свързано с увеличаване на броя бременности след асистиран репродуктивни технологии и с напредналата майчина възраст, налага все по-често прилагане на вътреутробна фетална хирургия за намаляване на перинаталната заболеваемост и смъртност.

Особен дял от многоплодните бременности представлява монохориалната бременност със специфичните усложнения, които произлизат от споделянето на обща плацентарна маса и фето-плацентарно кръвообращение между плодовете. Това нееднакво и небалансирано споделяне на плацентата води до редица нозологично обусловени състояния в съвременната фетална медицина, изразяващи се в: дискордантност за фетален растеж, амниотична течност, фето-плацентарна хемодинамика, както и структурни дефекти.

TRAP sequence е най-тежката форма на трансфузионен синдром, описана при монохориалната многоплодна бре-

менност, и се среща с честота от около 2.6% от монозиготните бременности. Характеризира се с фетална маса от растящ, тежко увреден и малформативен плод, без сърдечна структура, наречен акардиак близнак, който може да показва движения, но няма собствена сърдечна функция и нормално развит ко-близнак, наречен помпащ, осигуряващ перфузията на кръв към този т.нар. паразит.

Провеждането на фетална хирургия при TRAP sequence се е наложило като първа линия на лечение. Поставя се въпросът, коя техника и кой срок на бременността са най-подходящи за прилагане на интраутеринна интервенция.

В литературата съществуват противоречиви сведения за ефективността на различните интервенции, приложени предимно във втори триместър на бременността, което ни мотивира да направим научно проучване, налагащо се от актуалността на избраната от нас тема, и насочено към сравнително изучаване на непосредствените и дългосрочни резултати от минимално инвазивна лазер терапия в първи и втори триместър на бременността.

Убедени сме, че осъществяването на целите и решаването на поставените задачи в настоящото проучване, а именно – анализ на публикувани данни за оценка на методите за терапия на TRAP sequence при двуплодна и триплодна бременност, представяне на наши данни за интрафетална лазер коагулация и минимално инвазивна ендоскопска коагулация на пъпна връв, ще даде тласък в развитието на подходите за оптимално време и метод на третиране на акардиак близнак. Ще подпомогне своевременното разпознаване на усложненията, давайки възможност за удачното им терапевтично повлияване, необходимо за намаляване на перинаталната и неонаталната заболеваемост и смъртност.

II. Ц Е Л И З А Д А Ч И

Ц Е Л

Да се намери на базата на доказателства оптималното поведение за третиране на TRAP sequence при многоплодна монохориална бременност в различен срок на бременността.

З А Д А Ч И

За изпълнението на тази цел са формулирани следните **задачи**:

За изпълнението на тази **цел** са формулирани следните **задачи**:

1. Да се направи метаанализ на различните подходи за третиране на многоплодна монохориална бременност, усложнена с TRAP sequence.

2. Да се направи анализ на ефективността на ендоскопската лазер коагулация на пъпна връв при TRAP sequence.

3. Да се направи анализ на ефективността на интрафеталната лазер коагулация при TRAP sequence.

4. Да се направи анализ на поведението при триплодна, усложнена с TRAP sequence бременност.

5. Да се изготви протокол за диагноза, проследяване и терапия на бременност, усложнена с TRAP sequence.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Материал

Клиничен контингент

Институтът по фетална медицина към болница „Кралски колеж“, Лондон, обслужва голям рандомизиран контингент от бременни, разполага с подходяща структура на звената (лаборатория, звено за инвазивна фетална хирургия, звено за рутинна ултразвукова практика, звено за фетална ехокардиография), капацитет и обем, което прави проучването с представителност на извадката. Лекувани са както бременни, които са зачислени към Центъра по фетална медицина за рутинно изследване, така и бременни, насочени от други центрове по фетална медицина.

В САГБАЛ „Д-р Щерев“ е обособен сектор по фетална медицина и фетална хирургия през 2013 г., чиято структура на звената е заимствана от Института по фетална медицина към болница „Кралски колеж“, Лондон. За периода от 2013 до 2017 г. като самостоятелен център в САГБАЛ „Д-р Щерев“ са преминали 4002 пациенти в първи триместър на бременността и само в два случая е диагностицирана и третирана малформация с TRAP sequence при монохориална многоплодна бременност.

За периода на научното проучване (1996–2014 г.) в болница “Кралски колеж”, Лондон, са преминали около 108 000 бременни пациентки в първи триместър на бременността за преглед, диагноза и консултация. Броят на триплодните бременности е 832 за двата центъра по майчино-фетална медицина. От тях 169 са монохориални триплодни бременности, при които в 58 случая са диагнос-

тицирани ФФТС и/или селективна интраутеринна ретардация и при 14 случая TRAP sequence.

Анализирани и проучени са случаите на 86 двуплодни и 14 триплодни бременности, диагностицирани с TRAP sequence със средна стойност за гестационната седмица 16.5 (11–30), и 2 бременности, диагностицирани или насочени за лечение в САГБАЛ „Д-р Щерев“ в 13.0-а и 13.4-а г. с. При 24 от всички 100 случая на двуплодна и триплодна бременност в болница „Кралски колеж“ в Лондон участието на авторката на настоящия дисертационен труд е лично при поставянето на диагнозата, асистенцията и провеждането на феталната хирургия, а при два случая в СБАЛАГ „Д-р Щерев“ е напълно самостоятелно.

Критерии за включване на бременни

Всички многоплодни монохориални бременности с дискордантност на плода по отношение на феталната структура, т.е. наличие на нормално развит плод и плод с развитие само на абдоминалната част на трункуса и крайниците (TRAP sequence) при наличие на артерио-артериални анастомози и обратен кръвоток в пъпната артерия на акардиак близнака.

Предвид честотата на TRAP sequence 1:11 000 от монохориалните многоплодни бременности се изисква анализирането на собствени данни и включването на данни от досега публикувани научни проучвания за доказване на статистическа сигнификантност при използването на метод и стратегия на лечение в различен срок на бременността.

Систематичен преглед на литературата и анализ на всички публикувани случаи на интрафетална лазер коагулация са извършени до октомври 2017 г.

3.2. Методи

3.2.1. Клинични методи

А. Информационни: Специфична програма за бременност: „View point“ или „Astraia“, Германия. Въвежда се информация за пациента и бременността, както и информация за изхода на бременността

Б. Лабораторни методи

При лабораторните изследвания се оценяват и прилагат резултатите от: пълна кръвна картина, биохимичен анализ, хемостазни показатели, инфекциозен статус, включващ васерман, ХИВ, хепатит и кръвна група с резултатен фактор.

3.2.2. Инструментални методи

3.2.2.1. Ехография

Ултразвуково изследване с ехографски апарат. При ултразвуковия преглед се диагностицират многоплодните бременности, като двуплодна и триплодна. Двуплодната бременност се разделя на монохориална биамниална и монохориална моноамниална с помпащ близък и акардиак близък. Триплодната бременност се разделя спрямо хориалността на трите фетуса като бихориална триамниална, монохориална триамниална или монохориална моноамниална триплодна бременност в съчетание с TRAP sequence. Ултразвуковият преглед има за цел да установи чрез цветен доплер кръвотока в акардиак близък и разположението му спрямо нормално развитите плодове и разположението му в кухината на матката спрямо майчината абдоминална стена. Прави се оценка на размера на помпация близък, акардиак близък, а при триплодната бременност на отделния плод или ако и двата плода действат като помпащи близъци.

3.2.3. Оперативни методи за третиране на TRAP sequence

Описание на метода

3.2.3.1. Подготовка и изследвания

3.2.3.2. Характеристика на използваното оборудване

Оборудване и подготовка на операционната зала

Операционната зала за минимално инвазивна фетална хирургия е оборудвана със система за ендоскопска хирургия, апарат за лазер, ултразвуков апарат от висок клас.

3.2.4. Подготовка на операционната зала

Подготовка на операционната зала за минимално инвазивна ендоскопска лазер коагулация на пъпна връв

Операционната зала, в която е разположена кулата със светловода (Storz), се подрежда спрямо мястото, от което ще работи операторът, което, от своя страна, е мястото на технически най-лесен достъп до пъпната връв на акардиак близнака, т.е. операторът няма фиксирана лява или дясна страна на пациента. Ултразвуковият апарат се поставя от страната на оператора и срещуположно на страната на асистента и сондата се облича със стерилен еднократен плик. Ендоскопската кула е срещуположна на оператора и до нея непосредствено е поставена машината на диодния лазер. Операционната сестра си подготвя инструментна маса, която стои до ендоскопската кула.

Пациентът се вкарва в операционната зала и се поставя на операционната маса в легнало положение, след което асистентът подготвя ендоскопа и осъществява т.нар. тест за „White balance”, докато операторът прилага локална анестезия с 2% лидокаин.

Операторът поставя троакара под ултразвуков контрол.

Подготовка на операционната зала за интрафетална лазер коагулация

За осъществяване на интрафетална лазер коагулация не е необходимо ендоскопски образ. Процедурата се извършва само с помощта на ултразвуково навигиране на инструмента. Пациентът се поставя на операционната маса и операторът заема положение спрямо технически най-удобния достъп до акардиак близнака. Ултразвуковият апарат е от дясно на пациента и операторът държи сондата му с лява ръка, а дясната ръка е свободна да захване иглата за операцията. Асистентът заедно с лазер машината и операционната маса е от противоположната страна на оператора. Асистентът предварително е измерил дължината на лазерното влакно и е изчислил каква дължина от него ще проникне в иглата, което е маркирал със стерилен цветен маркер.

3.2.5. Оперативна техника

Подготовката за самата процедура започва с провеждане на ултразвук за локализация на плацентата, амниотичната мембрана и инсерцията на пъпната връв както на помпация близнак, така и на акардиак близнака. Избиране на подходящо място за проникване през абдоминалната стена на майката. Установяване на разположението на плацентата, акардиак близнака и помпация близнак.

Оперативен екип

Оперативният екип се състои от оператор, асистент и операционна сестра. Обикновено позицията на оператора е от страната на пациента, която позволява технически най-удобен достъп до амниотичния сак на акардиак близнака.

Асистентът заема противоположна на оператора позиция. Операционната сестра е или противоположно на оператора или до него, в зависимост от мястото на избор за работа от оператора (фигура 1).



Фиг. 1. Подреждане на оперативния екип по време на минимално инвазивна ендоскопска лазер коагулация

Ултразвуковият апарат е до оператора, от дясната му страна и използването на сондата става чрез лява ръка. Кулата и мониторът за ендоскопска интервенция са противоположни на оператора.

Поставяне на троакара и фетоскопа в амниотичния сак на акардиак близнака

Ултразвуковият контрол при въвеждане на троакара е задължителен. Използват се няколко параметъра за избор на място на проникване. Първо намираме чрез ултразвуково изследване мястото на разположение на плацентата. При предна плацента достъпът е винаги латерален, на предната коремна стена на майката, използва се вертикалната линия, която свързва *spina iliaca anterior superior dex./sin.* с ребрената дъга като първа отправна точка. На второ място, чрез ултразвук се визуализира кръвотокът на маточната стена,

избира се зона, която на цветен доплер не показва наличие на съдове, като обикновено се преминава през предна маточна стена, латерално, като се избягва кантът на матката. При задна плацента достъпът може да бъде латерален или централен, т.е. отиващ към пъпа, изобразено на предната коремна стена на майката.

Ендоскопска лазер коагулация на пъпната връв

След антибиотична профилактика и локална анестезия (10 ml 1% лидокаин) се преминава към инцизия на кожа и подкожие на майчиния абдомен от около 5 мм. Под постоянен ултразвуков контрол се прониква с троакара до сака на помпация близнак. След проникване на троакара в амниотичната кухина се въвежда фетоскопът, свързан с източника на светлина и камерата, образът се проектира на екрана на ендоскопската кула. Предварително асистентът е поставил лазерно влакно 600 μm в работния канал на фетоскопа и е обезпечил чрез съчленяване с Хартман инфузионна система другия работен канал, което има за цел да подпомага визуализацията на образа и да създава обем на мястото, избрано за коагулация. За коагулиране на съдовете на пъпната връв е необходима енергия, генерирана от лазера със стойност 40 вата, лазерната машина на свой ред има педал, който е под десния край на оператора. Фетоскопски се намира инсерцията на пъпната връв на акардиак близнака, в близост до абдоминалната стена, и се насочва влакното на лазера на около 1 см отстояние от нея. Под постоянен контрол се обхожда циркумференцията на пъпната връв и се коагулират последователно близки един до друг участъци от по 3–5 секунди, за да се избегне внезапна руптура на пъпната връв или кръвотечение от нея.

След края на процедурата чрез преглед с ултразвук с цветен доплер се установява липса на кръвоток в пъпната връв на акардиак близнака. Последва изваждане на фетоскопа и през троакара се аспирира толкова количество течност, колкото е инсуфлирано от банката с Хартман. Последва изваждане на троакара и кожата на майчиния абдомен се зашива с един единичен шев с конец 2-0 Vicryl (Ethicon Endo Surgery).

Процедурата се извършва за 10–20 минути и пациентката остава под наблюдение за 24 часа, след което се дехоспитализира.

Интрафетална лазер коагулация на акардиак близнак Оперативен екип

Оперативният екип се състои от оператор, асистент и операционна сестра. Обикновено позицията на оператора е от страната на пациента, което позволява технически да е най-удобен достъпът до амниотичния сак на акардиак близнака. Ултразвуковият апарат е разположен пред оператора, като лявата му страна е успоредна на операционната маса. Това подреждане е свързано с факта, че процедурата се съпровожда от постоянен ултразвуков контрол и операторът използва ултразвуковата сонда в лявата си ръка, а екранът е разположен пред него. Операционната сестра се намира противоположно на оператора или до него, в зависимост от мястото на избор за работа от оператора.

Въвеждане на 18 G игла в амниотичния сак на акардиак близнака

При интрафеталната лазер коагулация след антибиотична профилактика се преминава към детайлен ултразвуков преглед, за да се избере най-подходящото място за

проникване на иглата. Ултразвуковият контрол за провеждане на манипулацията е задължителен. Първо, чрез ултразвуково изследване се установява мястото на разположение на плацентата. Второ, анализира се анатомичната оценка на заобикалящите структури. Мислено се установява най-лесният и безопасен ход за действие спрямо разположението на плацентата, акардиак близнак и помпация близнак. Ултразвуковият план изобразява трансверзален срез на долния абдоминален сегмент на акардиак близнак, допълнително се използва цветен доплер за визуализация на пъпната връв и пелвичните съдове на малформативния плод (фигури 2 и 3).



Фиг. 2. TRAP sequence. Доплер изследване на акардиак близнак чрез цветно картиране



Фиг. 3. Място на проникване на иглата в пелвичните съдове на акардиак близнак

Основни етапи на интрафетална лазер коагулация

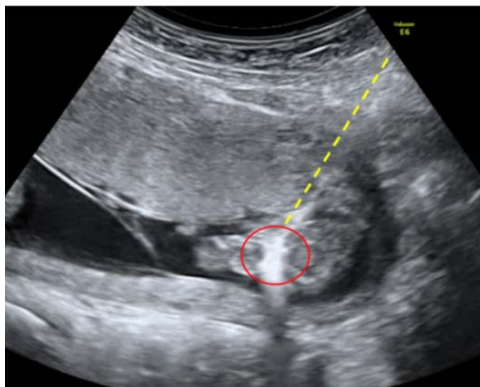
След обезболяване с локална анестезия (10 ml 1% лидокаин) се въвежда игла с размер 18 G под постоянен ултразвуков контрол от майчиния абдомен до трункуса на акардиак близнак, като върхът на иглата постепенно навлиза в пелвичните кръвоносни съдове. Изважда се стилетът на иглата и се поставя постепенно лазерното

влакно, като върхът остава на около 1 мм от края на иглата (фигура 4).



Фиг. 4. Стоманена игла 18 G с поставено лазерно влакно, излизащо на 1 мм от върха на иглата

Влакното е свързано с диодния лазер, настроен за коагулация с 40 вата, лазерната машина на свой ред има педал, който е под десния крак на оператора. Процедурата продължава няколко секунди под постоянен ултразвуков контрол, като ултразвук визуализира хиперехогенността на зоната на коагулация и цветен доплер потвърждава прекъсването на кръвотока към пелвичните съдове (фигура 5).



Фиг. 5. Хиперехогенна зона на коагулация след интрафетален лазер

След приключване на манипулацията се изваждат последователно влакното от иглата и самата игла. Цялата процедура трае 5–10 минути, за да бъде завършена и след период на почивка около един час пациентката се преглежда отново, за да се потвърди сърдечната дейност на помпация близнак и спирането на кръвотока в акардиак близнака. Пациентката се хоспитализира за същия ден и остава под активно наблюдение за 12 часа.

3.2.6. Следоперативен период и проследяване на бременността

Пациентката се раздвижва на втория час след ендоскопска лазер коагулация на пъпната връв и веднага след интрафетална лазер коагулация, като повторен ултразвуков преглед демонстрира запазена бременност и липса на кръвоток в акардиак близнака. След дехоспитализацията проследяваме всички пациенти на 7-ия ден след операцията – срок, достатъчен за проява на ранни усложнения. Визитите следват на 30-ия следоперативен ден, последвани от проследяване на 4-седмичен интервал до края на бременността.

3.2.7. Статистически методи

Съпоставяйки оперативните подходи при TRAP sequence, сме се стремили да покажем предимствата и усложненията при използване на две групи техники за лечение в първи и втори триместър на бременността, като е извършена статистическа обработка по метода на вариационния анализ, а достоверността на разликите е определена при алтернативно вариране на резултатите, получени в Кралския колеж в Лондон и на данните от

резултатите, получени от досега публикувани статии, както и случаите, третирани в САГБАЛ „Д-р Щерев“.

Качество и оценка на статиите

Качеството и интегритетът на тази теза се подкрепя с провеждането на PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), което е прецизен метод за статистическа оценка на рандомизирани проучвания и база за систематични проучвания и метаанализ, особено за оценка на данни от проведени интервенции.

Направена е оценка на публикациите по ска̀ла за брой случаи, хетерогенност на извадката, дубликации, оценка на използването на два метода, но не като сравним анализ, а според тежестта на заболяването.

Качеството на статиите с повече от два публикувани случая, за да бъдат включени към статистическия анализ, са оценени по следните осем критерия:

- (а) налище ли е критерият селекция за допустимост;
- (б) дали селектираната популация е представителна извадка на тази, която се наблюдава в нормалната практика;
- (в) дали вариабилността на статиите е взета под внимание;
- (г) дали случаите, които не са изгубени от проследяване, са съобщени;
- (д) дали 90% от представените случаи са тези, които дават крайни резултати за проучването;
- (е) дали пациентите са проследени проспективно;
- (ж) дали пациентите са набрани последователно;
- (з) дали проучването е предоставило съответните прогностични фактори.

Спазването на тази ска̀ла оценява статиите като качество „добро”, ако отговарят на тези осем критерия, и „задоволително”, ако отговорът е *да* за подточка (б) и (д–ж). В метаанализа критерий (б) за селекция на качеството в описаната ска̀ла се разбира като разлика в основните индивидуални характеристики на всяка група, повече отколкото селектираната група да е представителна за популацията. Следователно добре проведени и докладвани проучвания, описващи използването на различни интервенции, са класифицирани като методологично проучване с лошо качество, ако изборът на интервенция е зависещ от клиничните находки на съответния случай, а не от интраутеринната интервенция, която авторите рутинно провеждат. За разлика от това, ако в същото проучване се използва повече от една техника за интервенция, но това е наложено от промяна на опита, натрупан с годините, като например лигиране на пъпна връв и последваща интервенция коагулиране на пъпна връв, по ска̀лата за оценка се попълва критерият (б).

Статистически анализ

Данните за всяка хирургична интервенция са обработени, използвайки методологичната техника за статистическа обработка на метаанализ. Използването на фиксирани и свободни модели се налага, за да се изчисли неонаталната преживяемост с 95% интервал на доверителност (CI) за всеки метод на лечение на TRAP sequence. Когато хетерогенността между статиите е ниска, се използва фиксиран, вместо свободен модел. Хетерогенността се изследва с помощта на Higgins' I² и Cochrane's Q-test. Хетерогенността се счита за ниска, когато I² е по-малко от 0.50.

Статистически софтуерен пакет SPSS 20.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) и Meta-Analyst (Tufts Medical Center, Boston, MA, USA) са използвани за обработването на данните за доказване на тяхната достоверност.

Публикациите са оценени графично, като за всеки случай на TRAP sequence, третиран с интраутеринна интервенция, процентът живородени са представени на X-оста на линейна скала и брой случаи на Y-оста.

Линейна регресия е използвана, за да се определи връзката между гестационната възраст при лечение и гестационната възраст при раждане.

Приложени са:

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. *Вариационен анализ* – изчисляване на оценките на централната тенденция и разсейване.

3. *Алтернативен анализ* – за проверка на хипотези за различие на относителни дялове.

4. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.

5. *Тест χ^2 и екзактен тест на Фишер* – за проверка на хипотези за наличие на връзка между категориични променливи.

6. *Непараметричен тест на Колмогоров–Смирнов и Шапиро–Уилк* – за проверка на вида на разпределението.

7. *T-критерий на Стюдънт* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

8. **Непараметричен тест на Крускал–Уолис** – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

9. **Непараметричен тест на Ман–Уитни** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

10. **Регресионен анализ** – за търсене на уравнението на зависимостта между количествени променливи.

11. **Бинарен логистичен регресионен анализ** – за количествена оценка на изследваните фактори.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

След анализ на клиничния материал и методите, вкл. статистически, са получени резултати, които са представени в графичен и табличен вид с добре адаптиран разяснителен текст.

По задача 1. Да се направи метаанализ на различните подходи за третиране на многоплодна монохориална бременност, усложнена с TRAP sequence.

Да направим метаанализ на публикуваните данни за приложението на фетална хирургия при бременност, усложнена с TRAP sequence, и да сравним резултатите от прилагането на различните техники спрямо броя на оцелелите плодове, срока на бременността при провеждане на фетална хирургия, усложненията непосредствено след фетална хирургия, риска от преждевременно раждане, интраутеринната смърт на здравия помпаш близък са част от задача 1.

Анализирани са резултатите за проведена фетална хирургия на тема TRAP sequence от 71 статии, отделени от общо 375 публикации, за периода от 1989 до 2014 г., и данните от проучването ни са публикувани в обзорен метаанализ. Съобщенията в литературните източници за повече от 10 случая са 11. Обобщените ни резултати за броя на оцелелите случаи по отношение на използваната техника са представени на таблица 1.

Табл. 1. Методи за фетална хирургия при бременности, усложнени с TRAP sequence

Метод за фетална хирургия	(% , 95%CI)	Хетерогенност	
		Cochrane's Q	P-value
Спирала на пъпна връв (n=3)	59.1, 18.5–90.2	0.547	0.270
Лигиране на пъпна връв (n=40)	63.4, 48.3–76.3	0.599	0.080
Коагулация на пъпна връв – лазер (n=59)	78.4, 65.8–87.3	0.700	0.000
Коагулация на пъпна връв – монополярна (n=6)	72.4, 32.1–93.5	0.472	0.178
Коагулация на пъпна връв – биполярна (n=86)	73.4, 61.8–82.5	0.917	0.003
Плацентарни анастомози – лазер (25)	75.7, 55.1–88.7	0.516	0.022
Интрафетален алкохол (n=22)	58.1, 37.9–75.9	0.590	0.228
Интрафетална МП коагулация (n=13)	78.8, 50.6–93.1	0.304	0.051
Интрафетален лазер (n=104)	76.0, 67.0–83.1	0.678	0.000
Интрафетална РФА (n=108)	80.8, 72.3–87.1	0.383	0.000

4.1.1. Техники за провеждане на фетална хирургия

В публикувания от нашия екип метаанализ са анализирани 466 третирани случая и най-често използваните техники за фетална хирургия са: биполярна лазер коагулация на пъпна връв, ендоскопска лазер коагулация на пъпна връв, интрафетална лазер коагулация и интрафетална РФА. Методите са анализирани (χ^2 , $p < 0.001$) по брой случаи и успеваемост на процедурата с процент живораждане. Сравнителен анализ на всеки метод с общата кохорта на анализирани пациенти показва по-висок относителен дял на тези четири техники в сравнение с останалите.

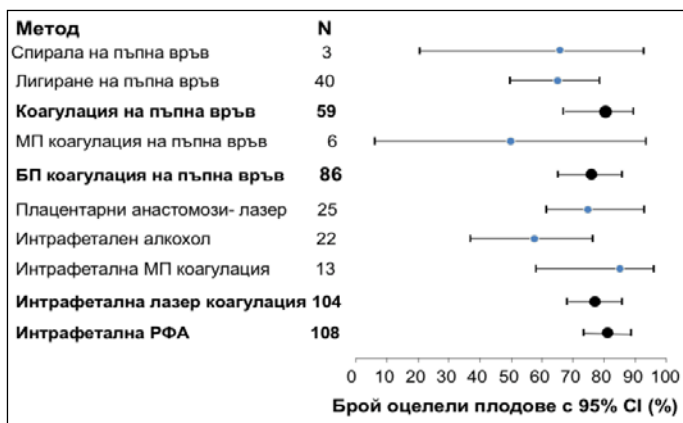
Анализът на публикуваните данни за употребата на различните техники за фетална хирургия поставя въпроса за избора на техника при лечение на акардиак близнак. За прилагането на един спрямо друг метод на терапия от съществено значение е ефективността му, безопасността му за здравето на майката, за здравия помпащ близнак, или ако е триплодна бременност – за останалите два плода, и не на последно място – оборудването на центъра. При избора на ендоскопски подход се налага да има апаратура, която се използва при ендоскопски операции, т.е. кула, светловод, екран, фетоскоп. Прилагането на интрафетална коагулация изисква инструментариум предимно за радиофреквентна аблация, специфична игла за проникване в акардиак близнака, докато при интрафеталната лазер аблация това става чрез използване на игла, която намира приложение във всеки център, провеждащ плацентоцентеза в първи

триместър на бременността. Wang и кол. (2005) обобщават, че за извършване на оперативна интервенция при акардиак близнак изборът на ендоскопски спрямо интрафетален метод зависи от обучението и оборудването на референтния център, което налага отново селекция на случаи, т.е., ако бременността е диагностицирана в късен втори триместър и има вероятност за големи пелвични съдове на акардиак близнака или едематозна пъпна връв, то пациентът отново трябва да се реферира към център по фетална хирургия с необходим калибър от специалисти и апаратура. Нашето виждане е, че ендоскопската фетална хирургия и интрафеталната коагулация с лазер имат потенциал да бъдат използвани в целия им обем само в центрове с възможност да комбинират двата метода на терапия, не само защото лазер апаратът е необходим за извършването и чрез двете техники, но и в случай на неуспех от интрафеталната лазер коагулация или невъзможност за прилагането ѝ, да се премине веднага към ендоскопска лазер коагулация.

Нашите данни са проведени в два центъра по майчино-фетална медицина и фетална хирургия – центъра към болница „Кралски колеж“, Лондон, и САГБАЛ „Д-р Щерев“, два центъра с оборудване както за ендоскопска коагулация на пъпна връв, така и за интрафетална лазер коагулация, което не дава отклонение на данните за селекция на случаи.

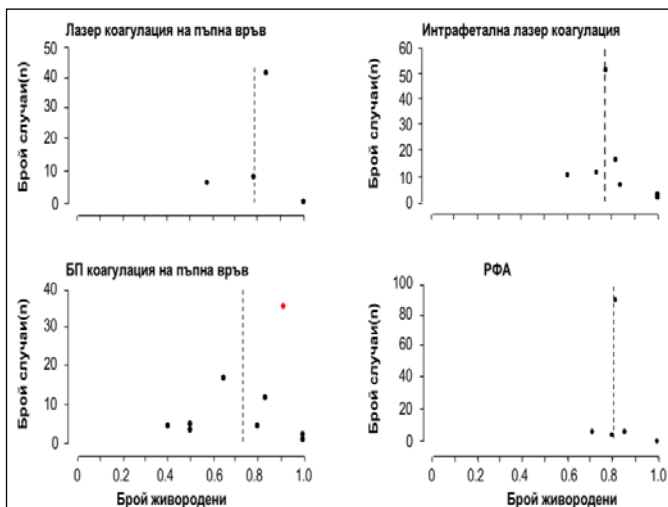
Анализът по брой оцелели плодове на всеки метод при третиране на TRAP sequence показва 95% интервал на доверителност (CI) (фигура 6). Всяка анализирана кохорта

от случаи е оценена за хетерогенност чрез двата метода на Higgsins'12 и Cochrane's, Q-test. Лазер аблация на плацентарни анастомози, биполярна коагулация на пъпна връв и РФА са методите, които имат най-голяма хетерогенност според публикуваните данни и това се обяснява с факта, че изборът на метод за фетална хирургия се определя от сложността на случая. РФА например е метод на избор при по-ранен гестационен срок, по-малка фетална маса на акардиак близнака, наличие на олигохидрамнион и при случаи, при които позицията на плацентата крие опасност за провеждане на биполярна коагулация. Друг пример е използването на лазер аблация на плацентарни анастомози при лечение на акардиак близнак, селекцията на случаи определя само тази кохорта от пациенти, където има достъп до междублизначните анастомози и пъпната връв на акардиак близнака не е свързана с пъпната връв на помпация близнак.



Фиг. 6. Статистически анализ на методи за фетална хирургия при акардиак близнак с брой оцелели плодове с 95% интервал на доверителност

Ако сравним четирите метода на интервенция спрямо броя третирани случаи и броя оцелели и живородени плодове, може да се направи извод, че технически използването на тези 4 метода има сравнима успеваемост, без сигнификантна разлика в крайния резултат на оцелелите (фигура 7).



Фиг. 7. Статистически анализ на обобщени данни на брой третирани случаи и оцелели и живородени плодове с четирите най-използвани техники за лечение на TRAP sequence

Единствено БП коагулация на пъпна връв е метод, който участва като допълнителен или заместващ в анализиранията кохорта от пациенти, т.е. публикуваните статии за останалите техники и описаните случаи нямат хетерогенност на представената популация, което е от изключително значение за представяне на резултатите. Ако хетерогенността е висока, то успеваемостта на метода е дискусативна, защото използването му само в конкретни случаи и

неизползваното му в други отклонява истинските резултати от ползата на този метод.

Изводът ни за използването на четирите най-често срещани техники при лечение на акардиак близнак обобщава, че успеваемостта на процедурата е приблизително 80%.

4.1.2. Преждевременно отворен околоплоден мехур при провеждането на фетална хирургия

Целта ни за изпълнение на тази подзадача е да обобщим риска от преждевременно отваряне на околоплодния мехур при най-често използваните техники за лечение на акардиак близнак.

При сравнителен анализ на данните от прилагане на биполярна коагулация и ендоскопска коагулация на пъпна връв установяваме, че рискът от преждевременно отворен околоплоден мехур е значително по-нисък при ендоскопска лазер коагулация на пъпна връв, макар да не достига сигнификантна значимост ($p=0.028$), предвид съобщаването на общия брой случаи с преждевременно отворен мехур, а не спрямо гестационната възраст след прилагане на процедурата, което е достъпно само в изследванията, посочени в 2 статии и кохортата описани случаи от нашия екип.

Интрафеталната лазер коагулация и РФА са другите два метода, където прилаганата техника е насочена за коагулация на съдовете на акардиак близнака. Sabassa и кол. (2013) в метаанализ и обзор на литературните данни съобщават за преждевременно отворен околоплоден мехур при използване на РФА преди 32-а г.с. от 22%. Paganì и кол. (2014) при анализ на 104 случая установяват, че рискът от преждевременно отворен околоплоден мехур е 7%

(22%/7%; $p=0.045$) при използването на интрафетална лазер коагулация, което е със сигнификантно значима разлика.

Обобщените данни сочат, че за 4-те най-често използвани техники средният риск от преждевременно отворен околоплоден мехур е, както следва: за ендоскопска лазер коагулация на пъпна връв – 15.5%, за БП коагулация – 29.7%, за РФА – 22%, за интрафетална лазер коагулация – 7%, което има статистическа значимост ($p=0.045$).

Изводът, който можем да направим, е, че използването на интрафетална лазер коагулация е с най-нисък риск за преждевременно отворен околоплоден мехур.

4.1.3. Средна гестационна седмица при провеждане на фетална хирургия

Средна гестационна възраст на третиране на TRAP sequence

Сравнителният анализ на данни за средната гестационна възраст на третиране спрямо четирите метода на терапия показва, че: при ендоскопската лазер коагулация тя е 21.8 (14–28) седмица, а при биполярната коагулация е 22.3 (15–32) г.с. Средната гестационна възраст при РФА е 20.1 (15–33), а при интрафеталната лазер коагулация е 16.0 (12–27).

Изводът, който можем да направим, е, че единствено интрафеталната лазер коагулация е метод на избор в първи триместър на бременността.

4.1.4. Средна гестационна седмица при родоразрешение на бременности, усложнени с TRAP sequence

Средна гестационна възраст при раждане

Данните за ендоскопска лазер коагулация и БП коагулация, публикувани и сравнени с наши данни, показ-

ват, че средната гестационна възраст при раждане е 35.2 г.с. за ендоскопска лазер коагулация и 35.4 г.с. за БП коагулация. Сравнителният анализ на данните между РФА и интрафеталната лазер коагулация показва, че средната гестационна възраст при раждане е 33.7 г.с. спрямо 37.5 г.с.

При анализа на 104 случая, третирани чрез интрафетален лазер, се установява, че колкото по-рано се предприеме процедурата, толкова по-малък е рискът за преждевременно раждане и при случаите, подлежащи на фетална терапия в 13-а г.с. (средната гестационна седмица при раждане е 38 г.с.).

4.1.5. Дискусия

Изводът, който можем да направим, е, че с провеждането на интрафетална лазер терапия в първи триместър може да се намали сигнификантно рискът от преждевременно раждане. Провеждането на интрафетална лазер коагулация и рискът от преждевременно раждане е статистически сигнификантно, сравнено с другите три метода на терапия ($p=0.002$).

Интрафеталната лазер коагулация е един от четирите най-често използвани метода за лечение на акардиак близнак. Успеваемостта с прилагането на техниката е сравнима с останалите методи – 78%, и дава шанс за реализиране на раждане на термин със средна гестационна възраст от 37.5 седмици, единственият метод за лечение в първи триместър на бременността със сигнификантно по-малък риск за преждевременно отворен околоплоден мехур и приложим във всеки център по майчино-фетална

медицина и фетална хирургия с оглед на инструментариум и обучение на специалистите.

По задача 2. Да се направи анализ на ефективността на ендоскопската лазер коагулация на пъпна връв при TRAP sequence.

4.2.1. Резултати при двуплодна бременност

Резултати на проведената лазер коагулация на пъпна връв при TRAP sequence при монохориална двуплодна бременност.

Анализът показва, че при 7 от 9 случая с TRAP sequence има живораждане на здравия близнак, което прави процедурата успешна в 77.8% (RR, 77.8; 95% CI, 42.1–94.4). Средната гестационна седмица при предприемане на фетална хирургия е 21.6 (17.3–28.6), което съвпада с времето на диагноза или насочване на усложнената монохориална бременност. Средната гестационна възраст на раждане е 33.9 седмици и преждевременно раждане или спонтанно отворен околоплоден мехур се установява в 42.8% (4/7) преди 32-а гестационна седмица.

Проведената процедура при 9 бременни жени във втори триместър на бременността показва, че няма придружаващи усложнения от страна на майката след провеждане на процедурата, до момента на раждане или след раждане. Най-честото усложнение на бременността при провеждане на инвазивна процедура е преждевременно отвореният околоплоден мехур и рискът от хорионамнионит. При проведените 9 оперативни интервенции в два случая се установява спонтанно отваряне на околоплодния мехур в интервал от 3 дни до 3 седмици след проведена фетална хирургия. Нито в един от описаните случаи не се установява

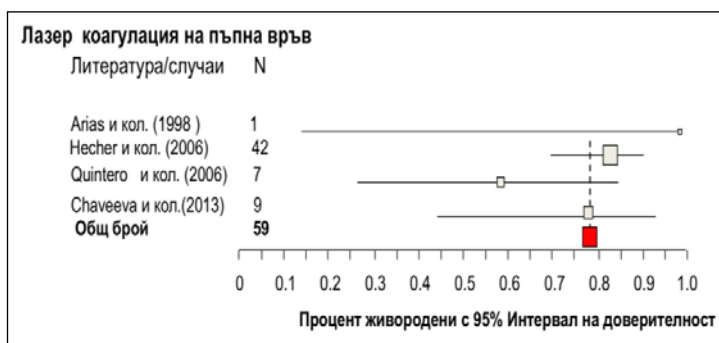
хорионамнионит. По протокол всяка бременност след 24-а г.с. с предстояща инвазивна интервенция подлежи на профилактика с кортикостероиди, а всички, подложени на терапия пациенти, са на антибиотична профилактика и спазмолитична, токолитична терапия.

4.2.2. Дискусия

От публикуването на първата минимално инвазивна ендоскопска лазер коагулация на пъпна връв при TRAP sequence от Ville и кол. (1994) до днес има описани в литературата различни усложнения на монокориална плацентация, третирани с този метод. Златен стандарт в лечението на фето-фетален трансфузионен синдром е ендоскопската лазер коагулация на съдови анастомози на повърхността на плацентата. Разновидност на тази техника е коагулацията на пъпната връв, който метод се прилага най-често при дискордантност в структурен дефект между близнаците в една монокориална двойка, последван от TRAP sequence. Съвременната минимално инвазивна фетална хирургия е неделима част от майчино-феталната медицина, което налага допълнително обучение на практикуващия специалист, акушер гинеколог или детски хирург в извършването на вътреутробни операции.

В статиите за фетална терапия чрез ендоскопска лазер коагулация на пъпа връв се анализират 59 случая, включващи само двуплодна бременност, усложнена с TRAP sequence, които са представени със статистически модел на обработка за метаанализ (фигура 8). Статистически данните са представени с използване на непроменлива величина, в случая ендоскопска лазер коагулация при анализ на разнородна серия от случаи, използващи т.нар. фиксиран

модел с 95% доверителен интервал. Израз на този анализ на публикуваните данни е графичното му представяне с „forest plot“, което има за цел да представи тежестта на всяко проучване с този метод и ефекта на метода спрямо крайния резултат. Статията на Agias и кол. (1998) например показва, че има широк интервал на доверителност от 10.9–100.0, което прави анализа на този случай с малка стойност за извличане на информация към основния показател, който изследваме.



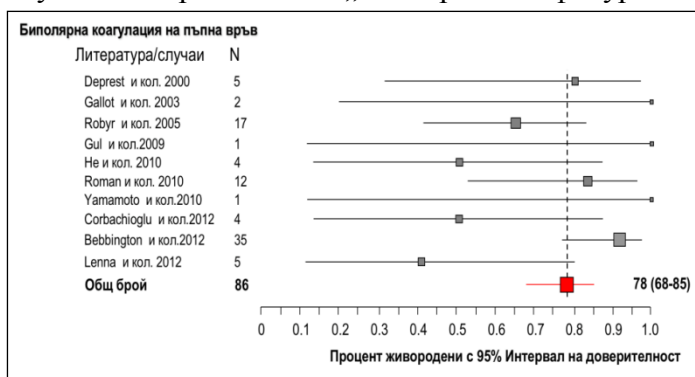
Фиг. 8. Статистически модел на обработка на данни чрез използването на фиксиран модел за метаанализ на публикувани данни с 95% интервал на доверителност

Най-голямото проучване на Hecher и кол. (2006) върху 42 случая показва, че има успеваемост при приложената техника в 83.3% с живораждане на помпация близнак.

От сравнителния анализ на ендоскопска лазер коагулация на пъпна връв с други методи на третиране на усложнена с TRAP sequence бременност, каквато е биполярната коагулация на пъпна връв, се установява, че двете техники са приложими във втори и трети триместър на бременността. Средно при ендоскопска лазер аблация

гестационната възраст е съобщена между 14–28-а седмица, а при биполярната коагулация – 15–32-а г.с.

Има публикувани данни, които сочат, че общата преживяемост на помпация близък след биполярна коагулация при 86 третирани случая е 77.9%, а при ендоскопска лазер коагулация – 79.7%. Графически методът на биполярна коагулация е представен с „forest plot“ на фигура 9.



Фиг. 9. Биполярна коагулация с „forest plot“

Няма публикувани данни за усложнения на здравето на майката след проведена ендоскопска лазер коагулация на пъпна връв.

Анализът на данните от собствените резултати и данните от резултатите на други изследователи потвърждава, че използването на ендоскопска лазер коагулация е надежден и сигурен метод за провеждане на минимално инвазивна терапия. Тези данни доказват, че прилагането на този метод в ранен втори триместър, както и в трети триместър на бременността го правят достъпен за рутинна употреба при усложнена монохориална бременност. Няма съобщени данни, както и собствените резултати показват, за сериозни усложнения, касаещи здравето на майката при

провеждане на процедурата до настъпване на раждането и след това. Има данни, които потвърждават, че извършването на ендоскопската минимално инвазивна хирургия не увеличава акушерските усложнения и не повлиява изхода на бременността за последващи репродуктивни планове и бременности на пациентите.

По задача 3. Да се направи анализ на ефективността на интрафеталната лазер коагулация при TRAP sequence.

4.3.1. Резултати при двуплодна бременност, усложнена с TRAP sequence, и диагноза, поставена в първи триместър на бременността

Резултатите след проведената интрафетална лазер коагулация на акардиак близнака са разпределени в две групи пациенти: третирани в 11–14-а г.с. и третирани в 16–18-а г.с.

В таблица 2 са описани всички случаи, при които е проведена терапия чрез интрафетален лазер на акардиак близнака при двуплодна бременност с диагноза 11–14-а г.с.

Анализът на данните от резултатите в настоящото проучване показва, че диагноза TRAP sequence е поставена в 11–14-а г.с. при 35 случая на двуплодна бременност с наличен кръвоток в акардиак близнака. При 10 случая е предприета интрафетална лазер терапия при поставяне на диагнозата, а в 24 случая е предприета планова операция във втори триместър на бременността (16–18-а г.с.). При един случай родителите са избрали прекъсване на бременността по медицински показания, предвид усложнена монохориална бременност.

Табл. 2. Пациенти, преминали интрафетална лазер коагулация

Диагноза				Поведение	Изход от бременността		
Група	N	Геста- ционна седмица	Акардиак близнак		Помпач близнак	Геста- ционна седмица	<32 г.с.
11–14 г.с.	1	13	Наличие на кръвоток	Аборт по желание на родителите	Аборт (n=1)	13	–
	10	13 (11–14)		Интрафетален лазер в 12–14-а г.с.	Жив близнак (n=7)	39 (32–40)	0
					ИУС (n=3)	12 (12–14)	–
	10	12 (11–14)		Интрафетален лазер в 16–18-а г.с.	Жив близнак (n=8)	37 (32–41)	0
					ИУС (n=2)	19	–
	14	12 (11–14)		Планова операция в 16–18-а г.с., но се установява спонтанно спиране на кръвотока в акардиак близнака	Жив близнак (n=6)	39 (37–41)	0
					ИУС (n=6)	15 (13–23)	–
					Аборт (n=2)	16, 17	–

Легенда: ИУС – Интраутеринна смърт

Установява се, че при проведена процедура в 11–14-а г.с. успеваемостта на метода е 70% със средна гестационна седмица на терапия 13.5 (11–14.9) и средна гестационна седмица при раждане 37.6 (32–40) От описаните случаи няма моноамниална двуплодна бременност.

При 24 пациенти с поставена диагноза в 11–14-а г.с. е установено с цветен доплер, че има наличен кръвоток в акардиак близнака и последователно са насочени за планова операция в 16–18-а г.с. На следващата визита след 3–4 седмици се вижда чрез ултразвуково изследване, че при 10 пациенти има кръвоток в акардиак близнака, а при 14 пациенти има липса на кръвоток, т.е. от времето на поставянето на диагнозата до времето за планова операция има спонтанна редукция на съдовата комуникация между двата плода. При 10 пациенти с наличен кръвоток в акардиак близнака е проведена успешна интрафетална лазер коагулация с 80% успеваемост на процедурата.

Провеждането на фетална хирургия се осъществява при средна гестационна възраст от 16.8 (16–18.2) седмици със средна гестационна седмица на поставяне на диагнозата 12.4 (11–14) и средна гестационна възраст при раждане 37.1 (32.4–41). При един случай след проведена процедура в 16.4-а г.с. се диагностицира спонтанно отваряне на околоплодния мехур в 19.4-а г.с. и бременността е прекъсната по медицински показания. Последният случай с диагноза в 12.2-а г.с. и последващ план за терапия в 18.2-а г.с. има хидропс на помпация близнак в деня преди извършване на процедурата, което е IV стадий на тежък фето-фетален трансфузионен синдром. При ултразвуковата находка са установени асцит, кардиомегалия, перикарден излив и

доплер велосиметрия за обратен кръвоток на дуктус венозус. Процедура за оклузия на съдовете е извършена, макар ултразвуковите белези да верифицират тежък декомпенсиращ стадий при помпация близнак с натоваарване на сърдечносъдовата система и сърдечна декомпенсация, изразена в аназарка. След процедурата в срок от 4 дни настъпва интраутеринна смърт на помпация близнак. При само един случай се налага след проведен интрафетален лазер в 16.4-а г.с. процедурата да се повтори след 2 седмици в 18.7-а, предвид наличен резидуален кръвоток в акардиак близнака, което не довежда до преждевременно раждане или спонтанно отваряне на околоплодния мехур, а бременността завършва с родоразрешение в 41-а г.с.

Интересен е фактът за спонтанно спиране на кръвотока в акардиак близнака при 14 пациенти. Съдовата комуникация между плодовете е основна за поставяне на диагнозата и обратният кръвоток между тях е израз на болестта. Прекъсването на кръвотока при описаните случаи от времето на поставяне на диагноза в първи триместър до времето на планова операция във втори триместър е свързано с интраутеринна смърт на здравия, помпаш близнак при 6 пациенти. При останалите 8 случая се установява, че има 6 здрави близнаци, нормално развиващи се за срока на бременността и 2 бременности с изява на структурни дефекти, вентрикуломегалия и диспластични мултикистични бъбреци. Бременностите, прекъснати по медицинско показание предвид фетална малформация, са верифицирани с нормален кариотип. Случаят с вентрикуломегалия е дискутабилен за израз само на структурен дефект. Съдовата комуникация при монохориална плацента

и смърт на един от двойката плодове е рисков фактор за увреда на главния мозък в повече от 15–20% , което е израз на исхемичен инцидент по типа на анемия на оставащия жив близнак.

Данните от резултатите на групата бременности, диагностицирани в 11–14-а г.с. с двуплодна бременност, усложнена с TRAP sequence, и насочени за планова операция в 16–18-а г.с., показват, че в 58.3% (14/24) има спонтанно спиране на кръвотока в акардиак близнака. На свой ред оцелелите плодове или тези без увреда съставляват само 42.8% от случаите със спонтанна редукция на съдовите комуникации в двойката акардиак–помпащ близнак.

Изводът е, че при 60% от случаите, които остават за планова операция в 16–18-а г.с. след поставена диагноза в 11–14-а г.с., може да настъпи внезапна смърт на здравия помпащ близнак и кумулативният успех е не 80%, а 58%, предвид загуба на здрави плодове, които са загинали вътреутробно и не са достигнали до операция.

Анализирайки нашите данни, е уместно да се съпоставят крайните кумулативни резултати при третиране в първи и втори триместър на бременността. Групата случаи с поставена диагноза в 11–14-а г.с. и третирани с интрафетален лазер в този срок е със 70% оцелели и живородени плодове, за разлика от групата с диагноза в първи триместър и отложена операция за втори триместър на бременността, където общият брой оцелели е 58%. Ако разгледаме и направим субанализ на избора на техниката, виждаме, че интрафеталната лазер коагулация на акардиак близнака във втори триместър има успеваемост от 80%, което сравнено със 70% при групата, третирана в първи

триместър, няма сигнификантна разлика, имайки предвид малката кохорта на случаите. За да се докаже, че има сигнификантност, трябва да се проведе рандомизирано клинично проучване, за целта на което трябва група от 375 случая с диагноза TRAP sequence в първи триместър, което практически е невъзможно предвид редкостта на тази малформация. Методът и техниката на интрафетален лазер са ефективни при провеждане на фетална хирургия, но еволюцията на самата малформация показва, че забавянето на операцията води до повече от 50% смъртност на помпация близнак.

4.3.2. Резултати при двуплодна бременност, усложнена с TRAP sequence, и с диагноза, поставена във втория триместър на бременността

Данните от резултатите след проведената интрафетална лазер коагулация на акардиак близнака са на пациенти, насочени за второ мнение, диагноза и консултация в Центъра по фетална медицина към болница „Кралски колеж“, Лондон. На всички пациенти е предложена интрафетална лазер коагулация или очаквателно поведение като избор за лечение и проследяване и при 33 случая пациентите приемат опцията за фетална хирургия, в 4 случая избират очаквателно поведение; в 5 случая е установена липса на кръвоток в акардиак близнака.

В таблица 3 са описани случаите, при които е проведена терапия чрез интрафетален лазер на акардиак близнака при двуплодна бременност с диагноза 16–18-а г.с. или са проследени очаквателно. Случаите от групата на бременни с диагноза и оперативна интервенция показват, че интрафетална лазер коагулация е предприета при 33 от тях.

Само 3 от тези случаи са на моноамниална двуплодна бременност. Процедурата е завършила с живораждане на помпация близък в 78.8% със средна гестационна седмица при раждане 36.1 (26.3–41.1). В 6 случая има интраутеринна смърт на помпация близък, като при 4 случая това усложнение се установява до 3 седмици след проведената процедура, а при 2 случая е в 31-а и 32-а г.с., което трудно може да се дискутира като последица на проведената процедура, съответно в 16.4-а и 22.1-а гестационна седмица. Независимо от това, предвид факта, че няма други съпътстващи усложнения на бременността, ние го интерпретираме като усложнение от интрафеталната лазер коагулация. Ако обаче се отделят тези два случая от общия брой случаи на интраутеринна смърт, настъпила вследствие на процедурата, защото в единия случай са изминали 15, а в другия 10 седмици след провеждане на интервенцията, то успеваемостта на метода е 84.8%. При един случай се установява тежка вентрикуломегалия в 22-а г.с., след проведената процедура в 19-а г.с., при което родителите избират да прекъснат бременността по медицински показания, нормален кариотип след проведено цитогенетично изследване. Случаят е дискутабилен за определяне на ролята на лазер коагулацията като причина за изменения в главния мозък на оставащия близък или това е последица от тежък фето-фетален трансфузионен синдром с дискордантност в хемодинамиката на акардиак близка и помпация близък, изразяваща се в усложнение на главния мозък.

Табл. 3. Описание и систематичен анализ на преминали случаи на интрафетална лазер коагулация в 16–18-а г.с.

Диагноза				Поведение	Изход от бременността		
Група	N	Геста- ционна седмица	Акардиак близнак		Помпащ близнак	Геста- ционна седмица	<32 г.с.
16–28 г.с.	33	19 (16–24)	Наличие на кръвоток	Интрафетален лазер в 16–24-а г.с.	Жив близнак (n=26)	36 (26–42)	4
					ИУС (n=6)	20 (17–32)	–
					Аборт (n=1)	22	–
	4	24 (19–28)		Очаквателно поведение	Жив близнак (n=4)	34 (32–36)	0
	5	20 (17–26)	Липса на кръвоток	Очаквателно поведение	Жив близнак (n=3)	36 (32–39)	0
					ИУС (n=1)	25	–
			Аборт по медицински показания	Аборт (n=1)	20	–	

Пациентите с поставена диагноза TRAP sequence и наличен кръвоток в акардиак близнака остават за последователно проследяване на двуседмичен интервал. Средната гестационна възраст при диагнозата е 24-а (19–28) седмица и средна гестационна възраст при раждане 34-а (32–36).

Групата пациенти, насочени за второ мнение, консултация и лечение, обхваща 5 случая с поставена диагноза TRAP sequence и липса на кръвоток в акардиак близнака. При тях е предприето проследяване чрез ултразвуково изследване на двуседмичен интервал от времето на поставяне на диагнозата до края на бременността.

Проследяването на усложнена с TRAP sequence бременност изисква провеждането на ултразвукови прегледи на 4 седмици, ако се касае за бременност след установена липса на кръвоток към акардиак близнака и при бременности след проведена фетална хирургия. Ако се проследява бременност с персистиращ кръвоток към акардиак близнака, то ултразвуковите прегледи трябва да са на двуседмичен или едноседмичен интервал за оценка на състоянието на помпация близнак и нарастването на акардиак близнака.

Не са установени усложнения от страна на майката след провеждането на интрафетална лазер терапия по време на бременността и след раждане.

Най-честите усложнения при провеждане на оперативна интервенция са спонтанно отваряне на околоплодния мехур, интраутеринна смърт на помпация близнак, веднага след или до 3 седмици от провеждане на процедурата и преждевременно раждане преди 32-а г.с. При групата пациенти, третирани в 16–18-а г.с., средната гестационна

седмица при раждане е 36.1 г.с. с 4 случая на раждане преди 32-а г.с.

От описаните от нас случаи 15.3% е делът на преждевременно раждане преди 32-а г.с., като при 3 от тях има спонтанна родова дейност и при един спонтанно отворен околоплоден мехур.

Средната гестационна седмица при раждане с интрафетална лазер терапия е 35.0-а г.с., а при очаквателно поведение 27.6 г.с., резултат, който е статистически сигнификантен в полза на интрафеталната лазер коагулация.

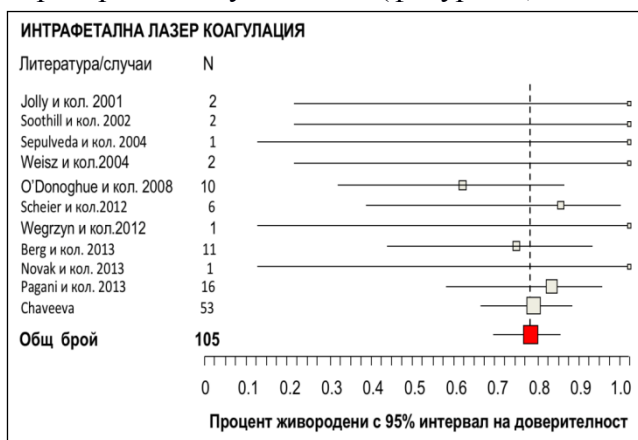
За кохорта от 7 бременности, проследени само с очаквателно поведение, интраутеринна и неонатална смърт на помпация близък е настъпила в 71.3% (5/7), което, на свой ред, е свързано със загуба на цялата бременност при три случая. При бременностите с проведена интраутеринна фетална хирургия няма загуба на помпация близък, както и на отделния плод. Ако хипотетично анализираме 12 бременности с потенциално 2 здрави плода, които могат да се родят и да оцелеят, то поведението с два подхода на поведение, като консултация на родителите, дава възможност да се определи статистически, че при очаквателно поведение има сигнификантен риск от загуба на цялата бременност в 25%.

4.3.3. Дискусия

Интрафеталната лазер коагулация като техника на фетална терапия е въведена от професор Кипрос Николаидес като метод на лечение при усложнена с TRAP sequence многоплодна бременност, бронхопулмонална секвестрация и метод за ембрионална редукция при бихориална триамниална триплодна бременност.

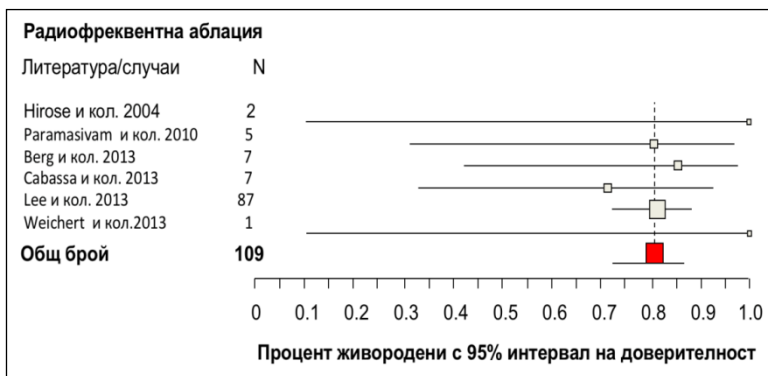
Минимално инвазивният подход при този метод дава възможност за проникване на иглата в маточната кухина, амниотичната кухина и плода още в първи триместър, предвид инструментариума, който се използва – игла с размер 18 G. Приложението на метода интрафетална лазер коагулация в областта на майчино-феталната медицина при няколко нозологични единици го прави технически достъпен в клиничната практика.

Методът на интрафетална лазер коагулация при двуплодна бременност, усложнена с акардиак близнак, е описан от множество екипи в световен мащаб и общият брой на третираните случаи е 105 (фигура 10).



Фиг. 10. Обобщен брой случаи на проведена интрафетална лазер аблация при двуплодна бременност

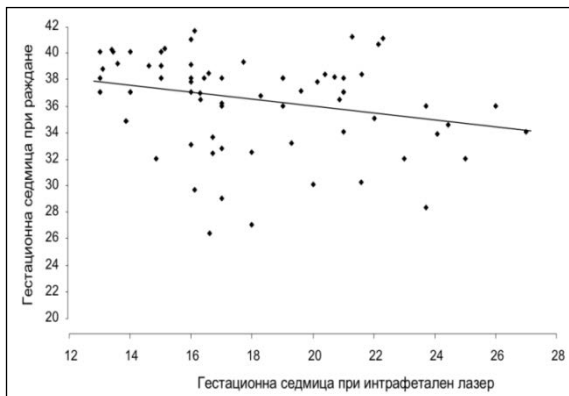
Данните от резултатите показват, че успеваемостта при този подход е 78% със средна гестационна възраст на терапия 16-а седмица. В сравнение с РФА, успеваемостта на двете техники е еднаква, но срокът за интервенция при РФА е основно във втори триместър (фигура 11).



Фиг. 11. Обобщен брой случаи на проведена РФА при двуплодна бременност

Направеният анализ на комбинирани резултати от наши и публикувани от други изследователи данни, при 105 двуплодни бременности, афектирани с акардиак близнак и третиращи с интрафетална лазер коагулация, показва, че няма сигнификантна асоциация между гестационната възраст при терапия и броя оцелели плодове (средно=77.9%, $r=0.066$, $p=0.508$). Успеваемостта на процедурата, разделена на три отделни групи, е, както следва: 77.4% за 12–15-а г.с. при 31 третиращи случая, 78.6% за 16–19-а г.с. при третиращи 42 случая и 77.4% за 20–27-а г.с. при 31 третиращи случая.

В групата на оцелели плодове има сигнификантна асоциация между гестационната възраст при проведена интрафетална лазер терапия и гестационната възраст при раждане ($r=0.297$, $p=0.007$ (фигура 12)). Средната гестационна възраст при раждане е 38-а седмица, ако процедурата се извърши в 13-а и 34-а седмица, и ако процедурата се извърши в 27-а г.с. респективно.



Фиг. 12. Индивидуален анализ на данни при проведена интрафетална лазер коагулация: асоциация между гестационната възраст при третиране и при раждане

Резултатите от обобщените данни показват също, че има обратна връзка между гестационната възраст при лечение и гестационната възраст при раждане. Процедурата на интрафетална лазер коагулация е единственият метод на вътреутробна фетална хирургия при лечение на TRAP sequence, без рестрикция в гестационната възраст.

Второ, процедурата има успеваемост, съпоставима с останалите процедури за третиране на акардиак близнак, без сигнификантна статистическа значимост. Трето, прилагането на ранна интервенция в 11–14-а г.с. намалява риска от преждевременно раждане до 9%, сравнено с другите методи на фетална терапия и по-специално с РФА, където рискът от преждевременно раждане е 17%.

Обобщение: провеждането на фетална хирургия в първи и втори триместър на бременността при TRAP sequence е възможен и ефективен метод на лечение чрез интрафетална лазер коагулация.

По задача 4. Да се направи анализ на поведението при триплодна, усложнена с TRAP sequence бременност.

4.4.1. Резултати при триплодна бременност, третирана с ендоскопска лазер коагулация

Клиничният контингент от пациенти, преминали през двата центъра по майчино-фетална медицина и фетална хирургия за периода на научното проучване (1996–2017 г.) е 832 триплодни бременности. От тях 169 са монохориални триплодни бременности и при 58 случая се диагностицира ФФТС и селективна интраутеринна ретардация, а при 14 случая акардиак близник. Поведението при триплодната бременност с TRAP sequence е ендоскопска лазер коагулация на пъпна връв или интрафетална лазер коагулация при 7 случая и очаквателно поведение след консултация със родителите при останалите 7 бременности.

Минимално инвазивната ендоскопска лазер коагулация на пъпна връв е проведена при два случая на триплодна бременност с TRAP sequence във втори триместър на бременността. При първия случай се касае за бихориална триамниална триплодна бременност с диагноза, поставена в първи триместър на бременността (13-а г.с.) и предприета лазер коагулация в 16-а г.с. с раждане на два живи плода в 35.6-а г.с. Другият случай е диагностициран с монохориална триамниална триплодна бременност, с три плода, споделящи обща плацента, като два от тях са морфологично здрави, а един е с данни за acardius aserphalus. Особеността на случая е, че споделянето на обща плацента детерминира наличие на общо кръвообращение на повърхността, което се

споделя от трите плода. Помпащ близък е единият или и двата морфологично здрави плода. В този случай се диагностицира един помпащ близък, разположен в близост до акардиак близка, и тризък с амниотичен сак, разположен до помпация близък с обща за всички плодове задна плацента. Технически се преминава в сака на помпация близък и се извършва лазер коагулация на пъпната връв на акардиак близка и последователно се преминава към коагулация на съдовите анастомози между двата здрави плода. Тази двойна интервенция има за цел да предотврати последващо усложнение на фето-фетален трансфузионен синдром при оставащата двойка монохориални близкаци.

4.4.2. Резултати при триплодна бременност, третирана с интрафетална лазер коагулация

Общият брой на анализиранията група е 12. Всички пациенти са преминали ултразвуково изследване с последваща консултация за опциите на поведение при тази усложнена бременност: прекъсване на бременността по желание на родителите, предвид на това, че се касае за високорискова бременност, очаквателно поведение или вътреутробна фетална хирургия. При 7 от тях е предприето очаквателно поведение, по желание на пациентите, без прилагането на интраутеринна интервенция, а при 5 бременности е приложена фетална хирургия за прекъсване на кръвотока към акардиак близка.

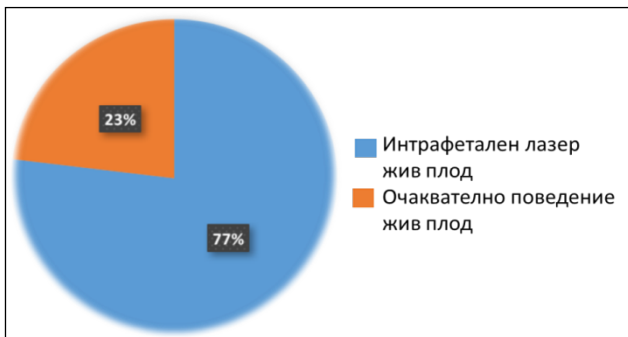
Интрафетална лазер коагулация при TRAP sequence е проведена при 5 случая, като при 4 от тях е проведена в 11–14-а г.с., а при един случай в 16-а г.с.

Диагнозата на триплодна бременност, усложнена с TRAP sequence, е поставена в първи триместър на бременността в 4 случая и процедурата на интрафетална лазер коагулация се осъществява при всички случаи в 11–14 г.с. с живораждане на два плода. Само при един случай има преждевременно раждане преди 32-а г.с. поради преждевременно отворен околоплоден мехур.

При монохориалната триамниална триплодна бременност интрафетална лазер коагулация е проведена в 16-а г.с., без допълнителна коагулация на междублизначните анастомози на оставащите два плода. Чрез ултразвукови прегледи на двуседмичен интервал е проследено състоянието на плодовете за оценка на риска от ФФТС или селективна интраутеринна ретардация.

Кохортата от пациенти, проследени с очаквателно поведение по време на бременността са преминали серия от ултразвукови прегледи до раждането.

Анализът на резултатите при триплодна бременност, усложнена с акардиак близък и проследена с два подхода на поведение, показва, че ако се предприеме вътреутробна фетална хирургия в групата от 12 бременности, то в 77% имаме оживял поне един плод, а при очаквателно поведение само 23%, което е статистически сигнификантна разлика (фигура 13).



Фиг. 13. Процент живородени при интрафетална лазер коагулация и очаквателно поведение

Средната гестационна седмица на раждане при интрафетална лазер терапия е 35.0-а г.с., а при очаквателно поведение – 27.6-а г.с., резултат, който е статистически сигнификантен в полза на интрафеталната лазер коагулация.

За кохорта от 7 бременности, проследени само с очаквателно поведение, интраутеринна и неонатална смърт на помпация близък настъпва в 71,3% (5/7), което, на свой ред, е свързано със загуба на цялата бременност при три случая. При бременностите с проведена интраутеринна фетална хирургия няма загуба на помпация близък, както и на отделния плод.

4.4.3. Дискусия

Нашите данни показват, че с прилагането на вътрешна интервенция при триплодна бременност се увеличава броят на оцелелите плодове и се подобрява добрият изход на бременността при всички третирани случаи. Обобщеният анализ на нашите и публикуваните от други

изследователи данни показва, че предприетата процедура в периода 12–19-а г.с. има успеваемост 80% с оцелял помпаш близък (таблица 4). Най-често използваните техники са на РФА и интрафетална лазер коагулация с успеваемост на процедурата от 69.2% спрямо 90%. По-малко инвазивният подход на интрафеталната лазер коагулация най-вероятно обуславя по-добрите резултати.

Анализът на публикуваните 22 случая, без проведена фетална терапия, показва, че в 27% има два оцелели плода и в 41% има поне един оцелял плод.

Ако съпоставим всеки един от методите за фетална хирургия с очаквателно поведение, ще имаме по-голям дял на оцелели плодове, независимо от метода. Методът с най-голям процент оцелели плодове е интрафеталната лазер коагулация, приложена при 10 случая с успеваемост 90%. Сравнението на очаквателното поведение спрямо интрафеталната лазер коагулация е статистически значимо – 90% спрямо 41% (χ^2 , $p < 0.001$).

Обобщение: Феталната хирургия при триплодна бременност, усложнена с TRAP sequence, е метод на избор за подобряване на перинаталната и неонаталната прогноза във връзка с по-голям брой оцелели плодове и средна гестационна възраст на раждане. При избора на техника сред описаните в литературата се откроява интрафеталната лазер коагулация.

Табл. 4. TRAP sequence, анализ на публикувани методи на интервенция и брой оцелели плодове

Автор	Средна г.с.	n	Оцелял помпаш плод n (% , 95% CI)
Lewi, 2006	(16–19)	3 МХ	3 (100.0, 43.9–100.0)
Chaveeva, 2013	16	1 БХ, 1 МХ	2 (100.0, 34.2–100.0)
Общ брой	Лазер коагулация	5	5 (100.0, 56.6–100.0)
Holmes, 2001	19	1 БХ	1 (100.0, 20.7–100.0)
Sepulveda, 2003	16	1 МХ	0 (0.0, 0.0–79.3)
Общ брой	МП коагулация	2	1 (50.0, 9.5–90.5)
Cavoretto, 2009	19	1 БХ	1 (100.0, 20.7–100.0)
Sepulveda, 2009	17	2 БХ	1 (50.0, 9.5–90.5)
Scheier and Molina, 2012	16	1 МХ	1 (100.0, 20.7–100.0)
Pagani, 2013	15	1 БХ	1 (100.0, 20.7–100.0)
Chaveeva, 2013	14 (12–16)	5 БХ, 1 МХ	5 (100.0, 51.0–100.0)
Общ брой	Интрафетален лазер	10	9 (90.0, 56.5–98.0)
Argoti, 2013	23	1 МХ	1 (100.0, 20.7–100.0)
Lee, 2013	19 (18–21)	5 БХ, 6 МХ	7 (63.6, 35.4–84.8)
Takahashi, 2017	16	1МХ	1 (100.0, 20.7–100)
Общ брой	РФА	13	9 (69.2, 39.1–86.2)

По задача 5. Да се изготви протокол за диагноза, проследяване и терапия на бременност, усложнена с TRAP sequence.

4.5.1. Протокол за проследяване на двуплодна бременност

TRAP sequence е рядка малформация на монохориалната бременност. Честотата ѝ според най-нови публикации се описва до 2.6 от монохориалните многоплодни бременности или 1:11 000. До скоро повечето анализатори са считали, че тази честота е между 1:35 000 при двуплодна бременност и до 1% от монохориалните тризнаци. През последните 40 години след въвеждането на АРТ като метод на концепция честотата на двуплодната бременност се увеличава до 3–5% от общия брой бременности и следователно честотата на бременности с акардиак близнак се увеличава с 2.6 пъти повече.

Специализирани центрове по майчино-фетална медицина и фетална хирургия са от съществено значение за намаляване на перинаталната заболеваемост и смъртност с протокол за работа за диагностика, проследяване и лечение на многоплодни бременности (фигура 14).

Двуплодната бременност е високорискова и особен дял представлява монохорилната двуплодна бременност. Проследяването на монохориалната бременност изисква тясна колаборация с отделение или център по майчино-фетална медицина и фетална хирургия. Първи триместър на бременността е ключов за поставяне на диагнозата TRAP sequence и насочване на пациента към референтен център (фигура 15).



Фиг. 14. Протокол за проследяване на дуплодна бременност



Фиг. 15. Протокол за проследяване на бременност с TRAP sequence след фетална хирургия

Център или звено по майчино-фетална медицина и фетална хирургия е неделима част от съвременното акушерство. Всеки център по фетална хирургия трябва да има подходящо оборудване, което да отговаря на обема извършващи се процедури и персонал с необходимата компетентност и сертификат, преминал обучение в оторизиран център по фетална хирургия.

Изпълнението на тази задача не налага прилагането на специфични методи и отчитане на конкретни резултати. То се базира на данните от литературата и от изпълнените до момента задачи, касаещи:

- Дефинирането на детайлите в оперативната техника на минимално инвазивна ендоскопска коагулация на пъпна връв и интрафетална лазер коагулация на акардиак близнак.
- Анализа на резултатите при монохориална двуплодна бременност.
- Анализа на резултатите при монохориална триплодна бременност.
- Детайлният анализ на успеваемостта и усложненията при всички известни до момента и прилагани в практиката методи за третиране на акардиак близнак.
- Изработването на адекватен протокол за работа в центровете по майчино-фетална медицина и фетална хирургия.

Основно място трябва да заеме консултацията на родителите след поставена диагноза TARP sequence за избор на процедура при представени данни за предимствата и недостатъците на всеки един от методите за лечение. Ако родителите изберат да няма провеждане на фетална хирургия, то проследяването на бременността се осъществява на всеки две седмици с ултразвуково изследване, като при една монохориална бременност и при отклонение от нормата за състоянието на здравия близнак или бременността се включват допълнителни прегледи и изследвания според конкретния случай.

4.5.2. Определяне на мястото на минимално инвазивната фетална хирургия в съвременното акушерство

Мястото на един хирургичен метод може да бъде определено, само ако този метод се сравни с всички използвани към момента оперативни процедури и на

основата на сравнителния анализ се дефинират критериите за избор на всеки един от тях при всеки отделен пациент.

Ние сме съгласни с тезата на Moore и кол. (2001), че очаквателното поведение води до перинатална смърт в 50% и обуславя преждевременно раждане до 75% от случаите. Нашите данни и изводите, които произтичат от тях, корелират с общоприетия протокол за оперативно лечение на бременности, усложнени с TRAP sequence.

Базирайки се на резултатите от нашето проучване, препоръчваме следния подход на поведение:

- *Скрининг в първи триместър на бременността за диагноза на TRAP sequence в кореспонденция с изписания протокол в точка 1.1.*

- *Минимално инвазивната ендоскопска коагулация на пънна връв може да влезе в съображение при: лечение на акардиак близнак във втори и трети триместър на бременността при наличие на голям акардиак близнак; съмнение за едематозна пънна връв; наличие на големи интрафетални съдове, трудни за коагулация само с използването на интрафетален лазер; наличие на монохориална триамниална триплодна бременност във втори триместър с цел прилагането на двойна процедура, първо коагулация на пъпната връв на акардиак близнака, и второ, коагулация на междутризначните анастомози за превенция на ФФТС, сИУР.*

- *Интрафеталната лазер коагулация е единственият метод на избор при лечение на TRAP sequence в първи триместър на бременността. Резултатите при лечение на триплодна бременност в първи триместър го правят оптималния и технически успешен метод при избор на*

фетална хирургия. Успеваемостта на процедурата с живораждане в 80% от случаите, третирани във втори триместър на бременността, и технически удобният достъп го правят лесно приложим в клиничната практика.

Като предимство на интрафеталната лазер коагулация спрямо ендоскопската коагулация на пъпна връв трябва да се посочи възможността за извършване на процедурата в първи триместър на бременността. Нашите данни показват, че очаквателно поведение от времето на поставяне на диагноза в първи триместър до времето на терапия в 16–18-а г.с. води до загуба на здравия помпащ близък в 60%. Освен това интрафеталната лазер коагулация позволява минимално инвазивен подход на лечение и рискът за преждевременно раждане е намален. При диагноза на малформацията в късен втори триместър на бременността и съмнение за едематозна пъпна връв или големи по калибър пелвични съдове при акардиак близка се предприема ендоскопска фетална хирургия на пъпна връв.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

След въвеждането на минимално инвазивната фетална хирургия през 1992 г. от проф. Кипрос Николаидес драстично се е намалила перинаталната и неонаталната смъртност при усложнена монохориална двуплодна бременност. Диагнозата и лечението на бременности, усложнени с TRAP sequence, са в пряка връзка с изхода на бременността.

Ние сме си поставили за цел да изследваме приложението на различни техники за лечение на TRAP sequence и да анализираме резултатите във връзка с времето на провеждане на лечението, успеваемостта на приложената процедура, усложненията върху бременността при проведената процедура: преждевременно раждане и преждевременно отворен околоплоден мехур.

Нашето проучване условно може да се раздели на три основни етапа:

Първо – на базата на публикувани данни да докажем най-често прилаганите методи за фетална хирургия и да разгледаме и сравним тяхната успеваемост и усложнения.

Второ – да представим нашите резултати във връзка с използването на минимално инвазивна ендоскопска оклузия на пъпна връв и интрафетална лазер коагулация при двуплодна и триплодна бременност.

Трето – да обобщим протокол за диагноза, консултация и лечение на бременност с TRAP sequence.

VI. ИЗВОДИ

1. Ендоскопската минимално инвазивна коагулация на пъпна връв е метод, който може да се използва рутинно при третиране на бременност с TRAP sequence във втори и трети триместър на бременността с успеваемост от 77.9%.

2. Интрафеталната лазер коагулация на акардиак близнака е единственият метод, който рутинно може да се използва за лечение на бременност с TRAP sequence в първи триместър на бременността с успеваемост от 70%.

3. Интрафетална лазер коагулация може да се използва за лечение на TRAP sequence във втори триместър на бременността с успеваемост от 78.8%.

4. При диагноза TRAP sequence при двуплодна бременност в първи триместър на бременността отлагането на провеждането на фетална хирургия за втори триместър на бременността води до загуба на здравия близнак при 60% от случаите.

5. Ендоскопска коагулация на пъпна връв и интрафетална лазер коагулация успешно могат да се прилагат при лечение на TRAP sequence в триплодна бременност.

6. Провеждането на фетална хирургия при триплодна бременност води до раждане на поне един плод при 90% от случаите, докато очаквателното поведение води до раждане на поне един плод в 41% от случаите.

7. Ултразвуковите данни за наличие на големи интрафетални съдове и едематозна пъпна връв при акардиак близнака налагат провеждане на ендоскопска коагулация на пъпна връв като първи метод на лечение.

8. Използването на две техники в един център по майчино-фетална медицина и фетална хирургия позволява третирането на всеки насочен случай с TRAP sequence, независимо от тежестта на случая или срока на бременността.

VII. ПРИНОСИ

1. Направена е актуална клинична характеристика и са проследени основни етиологични и патогенетични фактори при бременности, усложнени с TRAP sequence.

2. За първи път у нас и с личното участие на дисертанта е проведена фетална хирургия при усложнена двуплодна и триплодна бременност с TRAP sequence.

3. За първи път в България се изгражда и утвърждава център по фетална хирургия за лечение на усложнена бременност, в това число и бременност с TRAP sequence.

4. Проучването доказва на база данни от литературата и от собствен опит, че най-честите съвременни методи на фетална хирургия са четири (минимално инвазивна ендоскопска хирургия, биполярна коагулация, радиофреквентна аблация, интрафетална лазер коагулация) и единствено интрафеталната лазер коагулация може да се прилага в първи триместър на бременността.

5. Изготвен е съвременен и съобразен със световните стандарти протокол за диагноза, проследяване и лечение на бременности, усложнени с TRAP sequence.

6. Определена е ролята на специалиста по майчино-фетална медицина и фетална хирургия в интердисциплинарния подход при лечение на монохориална многоплодна бременност, усложнена с TRAP sequence.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научни публикации

1. *Chaveeva, P., L. C. Poon, A. Sotiriadis, P. Kosinski, K. H. Nicolaidis.* Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*, 2014, 35 (4), 267–79.
2. *Чавеева, П., П. Андреева, А. Щерев.* Пренатална диагноза и лечение на трансфузионен синдром при монохориални биамниални близнаци. *Акушерство и гинекология*, 2014, 53, 29–35.
3. *Чавеева, П., В. Стратиева, А. Щерев.* Въвеждане на ендоскопска лазер терапия при лечение на усложнена монохориална двуплодна бременност в България. *Акушерство и гинекология*, 2015, 54, 37–42.
4. *Чавеева, П., И. Димитров, М. Янкова и сътр.* Ултразвукова диагноза и поведение при двуплодна бременност. *Акушерство и гинекология*, 2016, 55, 19–25.
5. *Чавеева, П., В. Стратиева, И. Димитров, И. Ибрям и сътр.* Монохориална моноамниална двуплодна бременност. Серия от клинични случаи и литературен обзор. *Акушерство и гинекология*, 2017, 56, 9–15.
6. *Chaveeva, P., S. Tomov, A. Shterev.* Intrafetal laser coagulation for TRAP sequence in complicated dichorionic triamniotic triplet pregnancy. Case report and review of the literature. *JRBC*, 2017, 10, 146–149.

Участия в научни форуми

1. *Chaveeva, Petya*. TRAP sequence: meta-analysis of fetal interventions. 13th World Congress in Fetal Medicine, Nice, France, 2014.
2. *Чавеева, Петя*. Фетална терапия при вродена диафрагмална херния и усложнена монохориална бременност. XXXIV Национална акушерска конференция. XII Национална конференция на акушерките; хотел „Роял Парк”, Елените, 18 - 20.VI.2015.
3. *Чавеева, Петя*. Въвеждане на минимално инвазивна ендоскопска фетална хирургия по време на бременност. V Национална конференция по минимално инвазивна гинекологична хирургия, Стара Загора, 1–3 октомври 2015.
4. *Чавеева, Петя*. Ултразвуково изследване при многоплодна бременност. Поведение. XXXV Национална акушерска конференция. XIII Национална конференция на акушерките; хотел „Роял Парк”, Елените, 16–18.VI.2016.
5. *Chaveeva, Petya*. Intrafetal laser: TRAP, BPS, DC-TA triplets. 15th World Congress in Fetal Medicine, Palma de Mallorca, Spain, 2016.
6. *Чавеева, Петя, В. Стратиева, А. Щерев*. Фетална хирургия при усложнена с TRAP sequence монохориална двуплодна бременност. VI Национална конференция по минимално инвазивна гинекологична хирургия, Златни пясъци, 8–11 септември 2016.
7. *Чавеева, Петя*. Фетална хирургия – опитът на Медицинския комплекс „Д-р Щерев“. X Софийски симпозиум по репродуктивна медицина, София, 29 октомври 2016.

8. *Чавеева, Петя, А. Щерев.* Кога, как и при кои случаи се провежда фетална хирургия. XIV Национален конгрес по акушерство и гинекология. Национален конгрес на акушерките. Пловдив, 26–29.10.2017.
9. *Чавеева, Петя.* Минимално инвазивна ендоскопска фетална хирургия при тежка диафрагмална херния. XIV Национален конгрес по акушерство и гинекология. Национален конгрес на акушерките. Пловдив, 26–29.10.2017.