

ПРОТОКОЛ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ДВУПЛОДНА БРЕМЕННОСТ: КЛИНИЧНО РЪКОВОДСТВО ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

Вносител: Българско Дружество по Акушерство и гинекология със съдействието на Асоциацията по Майчино-Фетална Медицина

Настоящите Препоръки на БДАГ са съставени и адаптирани според световни национални и международни организации (RCOG, NICE, FIGO, ISUOG)

Основна специалност: акушерство и гинекология

Ключови думи: зиготност, хориалност, амниалност, фето-фетален трансфузионен синдром, селективна интраутеринна ретардация, анемия/полицитемия синдром, акардиакус, наблюдение, усложнения и раждане при многоплодна бременност.

ВЪВЕДЕНИЕ

Делът на многоплодните бременности е 3% от всички бременности и до голяма степен се дължи на отлагане репродуктивните планове за по-късна възраст и нарастващото приложение на асистираните репродуктивни технологии (АРТ) като метод на концепция. Много усложнения на бременността, както и перинаталната заболеваемост и смъртност, са по-високи при многоплодната бременност в сравнение с едноплодната. Двуплодните монохориални бременности се манифестират с по-голяма честота на усложненията в сравнение с бихориалните двуплодни бременности като смъртността при първите е 2-3 пъти по-висока.

За да се намали заболеваемостта и смъртността при двуплодна бременност, здравните специалисти трябва да прилагат стандартизиран протокол за пренатално наблюдение на плода и майката.

Хориалност и амниалност

Ултразвукът играе ключова роля в диагностиката на многоплодната бременност, особено при потвърждаване на жизнеспособността на плода и, най-важното, при определяне на хориалността – съществен фактор, влияещ върху изхода от бременността. Зиготността, която отразява генетичния произход на близнаците, също има значение за риска от наследствени генетични заболявания.

Многоплодните бременности се класифицират в зависимост от зиготността и хориалността. Дизиготните (ДЗ) близнаци са резултат от оплождането на две отделни яйцеклетки, което обикновено води до развитието на две плаценти, два амниотични сака и два ембриона.

За разлика от тях, монозиготните (МЗ) многоплодни бременности варират по хориалност в зависимост от времето на ембрионалното делене. Ако деленето настъпи в рамките на три дни след оплождането на етап морула, резултатът е монозиготна бихориална бременност. Делене между четвъртия и осмия ден води до монохориална биамниална (МХБА) бременност, докато делене на по-късен етап, след формирането на бластоциста, води до монохориални моноамниални (МХМА) близнаци. Ако деленето настъпи след тринадесетия ден, след формирането на ембрионалния диск, резултатът е сиамски близнаци.

Многоплодните бременности се категоризират спрямо хориалност и амниалност, както следва:

- бихориална биамниална (БХБА), при която всеки плод има собствен хорион и амнион;
- монохориална биамниална (МХБА), при която плодовете споделят хорион, но имат отделни амниотични сакове
- монохориална моноамниална (МХМА), най-редкият тип, при който и двата плода споделят един амниотичен сак.

Приблизително 80% от двуплодните бременности са БХБА, 20% МХБА и по-малко от 1% МХМА.

Оптималното време за определяне на хориалността и амниалността е през първия триместър, по-специално между 11+0 и 13+6 гестационна седмица, когато е времето на рутинния скрининг за фетални анеуплоидии. Ултразвуковите маркери за хориалност включват наличието на ламбда (λ) знак, показващ бихориална бременност, или Т-знак, който определя монохориална бременност. Допълнителните ултразвукови показатели включват пол на плода, брой плацентарни маси и дебелина на междублизначната мембрана.

При БХ близнаци междублизначната мембрана обикновено показва три слоя, като ламбда знакът се появява като триъгълна проекция на тъкан в основата на мембраната, представляваща дебел хорион. Правилната визуализация на този знак изисква непрекъснато преминаване през цялото място на инсерция на мембраната. При МХБА бременности само тънка мембрана разделя фетусите и Т-знакът може да бъде идентифициран там, където мембраната се среща с плацентата под перпендикулярен ъгъл. За точно откриване ултразвуковият лъч не трябва да е успореден на мембраната и може да се наложи промяна на ъгъла на инсонация.

Когато ламбда знакът липсва, е необходима подробна оценка на междублизначната мембрана, за да се изключат МХМА бременности. Диагностичните маркери в такива случаи могат

да включват близки места на инсерция на пъпните връви и физическата близост на плодовете. Друг ранен диагностичен маркер е заплитането на пъпните връви, което може да бъде видимо на ултразвук още в 11-13 гестационна седмица и може да подкрепи диагнозата МХМА близнаци.

Определянето на хориалността през първия триместър има чувствителност и специфичност близки до 100%. Най-надеждните характеристики за тази оценка са наличието на Т-знак при МХ близнаци и ламбда знак при БХ близнаци, придружени от документиране на две отделни плацентарни маси. Определянето на пола на плода е ненадеждно в тази гестационна възраст, тъй като две трети от двойките близнаци са от един и същи пол. Освен това, докато две плацентарни маси обикновено предполагат бихориална бременност, приблизително 3% от монохориалните близнаци могат да се представят с плацента билобата, потенциално имитираща бихориална конфигурация.

Преди 11 гестационна седмица хориалността може да бъде оценена с помощта на няколко ултразвукови маркера, включително броя на гестационните сакове, броя на амниотичните сакове в хориалната кухина и броя на жълтъчните мехурчета. Наличието само на едно жълтъчно мехурче е силно показателно за моноамниалните близнаци, докато при бихориалните бременности приблизително 85% се представят с две жълтъчни мехурчета. Между 6 и 8 гестационна седмица обикновено може да се идентифицира броят на феталните полюси. След 8 гестационна седмица амниотичната мембрана може да бъде визуализирана чрез трансвагинален ултразвук, въпреки че тези сонографски признаци стават по-малко различни след 10 седмици.

След 14 гестационна седмица амнионът и хорионът се сливат, следователно ехографското определяне на хориалността драстично намалява точността си. С напредването на бременността хорион фрондозум регресира и ламбда знакът може да изчезне при приблизително 7% от бихориалните бременности между 16 и 20 гестационна седмица. Това прави диагнозата на хориалността предизвикателна. Въпреки това, ултразвукът все още може да помогне за разграничаване на бихориални бременности чрез идентифициране на две отделни плацентарни маси или наблюдение на различен пол на плода (Таблица 1). В случаите, когато се наблюдава единична или слята плацента в съчетание с еднакъв пол на плодовете и хориалността не може да бъде окончателно определена, се препоръчва бременността да се проследява като монохориална.

Хориалността обикновено се оценява с помощта на трансабдоминален ултразвук, когато възникне несигурност, трябва да се извърши трансвагинален преглед, за да се подобри

диагностичната точност. В случаите, когато хориалността не може да бъде окончателно определена, трябва да се потърси второ мнение от опитен клиницист или да се обмисли насочване към център с експертиза за оценка и проследяване на многоплодна бременност. Когато хориалността остава неясна или когато оценката се извършва в напреднала гестационна възраст, е разумно бременността да се проследява като монохориална поради значителните последици за наблюдението и клиничното поведение. Заснеме и архивира изображение на междублизначната мембрана или септум в медицинската документация на пациента за бъдещи справки е препоръчително.

Таблица 1. Ултразвукови маркери за хориалност.

Многоплодна бременност	Бихориална	Монохориална биманиална	Монохориална моноамниална
< 11 седмица	2 гестационни сака 2 амниотични сака 2 жълтъчни мехурчета	1 гестационен сак 2 амниотични сака 2 жълтъчни мехурчета	1 гестационен сак 1 амниотичен сак 1 жълтъчно мехурче
11-15 седмица	λ - знак	Т - знак	Литсващ λ/Т знак
>15 седмица	λ - знак до 20 седмици Отделни плаценти и различен пол на фетусите	Т-знак до 20 седмици Единична плацента и еднакъв пол на фетусите	Единична плацента и еднакъв пол на фетусите

Препоръки

- Хориалността трябва да се определя между 11+0 и 13+6 гестационна седмица.
- Ултразвуковата оценка трябва да включва идентифициране на ламбда (λ) знак или Т-знак, заедно с оценка на плацентарните маси (ако не са слети), за точно определяне на хориалността.
- Амниалността трябва да се оценява при всички монохориални бременности, в идеалния случай започвайки още от 8 гестационна седмица.
- Изображение на междублизначната мембрана трябва да бъде документирано и запазено в медицинската документация на пациента.
- В случаите, когато хориалността не може да бъде окончателно установена, бременността трябва да се проследява като монохориална

ДАТИРАНЕ И МОНИТОРИРАНЕ

Датиране на бременността

Датирането на двуплодна бременност в идеалния случай трябва да следва същите принципи както при едноплодна бременност. Гестационната възраст трябва да се определя, когато парieto-сакралният размер (PCPL) на ембрионите е между 45 и 84 mm, което съответства на 11+0 до 13+6 гестационна седмица. Това съображение се отнася предимно за спонтанно настъпилите бременности, тъй като точното измерване на ПСР обикновено е по-надеждно от последната менструация при определяне на гестационната възраст.

След 14 гестационна седмица обиколката на главата (HC) на по-големия плод обикновено се използва за датиране на бременността. При

бременности, заченати чрез асистираните репродуктивни технологии (АРТ), датирането трябва да се основава на датата на фоликуларната пункция, инсеминацията или ембрионалната възраст, изчислена от оплождането.

Номериране на плодовете

Точното и последователно номериране на близнаците е от съществено значение както за антенаталното, така и за постнаталното проследяване. Това трябва да се основава на близостта до вътрешния отвор на маточната шийка. В случаите, когато се подозират структурни или хромозомни аномалии, особено при БХ близнаци, ясната идентификация е от решаващо значение, за да се гарантира правилното прилагане на инвазивни пренатални процедури (напр. плацентоцентеза, селективна редукция). При МХМА близнаци номерирането е невъзможно поради общите амниотичен и хориален сак.

Препоръки

- Гестационната възраст трябва да се определя, когато ПСР е между 45 и 84 mm (съответстващо на 11+0 до 13+6 гестационна седмица).
- При спонтанно заченати многоплодни бременности по-големият ПСР трябва да се използва за оценка на гестационната възраст.
- При многоплодни бременности, заченати чрез ин витро фертилизация (IVF), датирането трябва да се основава на датата на фоликуларната пункция или на ембрионалната възраст (в дни) към момента на имплантацията.
- Трябва да се установи последователна стратегия за номериране в началото на бременността и да се поддържа при всички последващи ултразвукови прегледи.

СКРИНИНГ ЗА АНЕУПЛОИДИИ. ДИАГНОСТИЧНИ ИНВАЗИВНИ МАНИПУЛАЦИИ.

Комбиниран скрининг в първи триместър

При многоплодни бременности ефективен скрининг за хромозомни аномалии се осигурява от първи триместър комбиниран тест (възраст на майката, фетална НТ и серумни нива на свободен β -hCG и PAPP-A. При БХ близнаци чувствителността е около 90% с честотата на фалшиво положителни резултати (ФПР) от 3% за фетус или 6% за бременност, подобно при едноплодните бременности. Специфичните за пациента рискове за тризомия 21 са различни за двата плода поради разликите в НТ. При МХ близнаци честотата на фалшиво положителните резултати на скрининга (8% на бременност) е по-висок, отколкото при БХ близнаци, предвид факта, че увеличената НТ при поне един от плодовете е ранна проява на ФФТС.

Скрининг чрез изследване на свободна фетална ДНК (сфДНК)

При едноплодни бременности изследване на фетална ДНК в майчината кръв може да открие над 99% от плодовете, засегнати от тризомии 21, 18 и 13 с ФПР от едва 0,1%. Доказателствата за ефективността на сфДНК при двуплодна

бременност са сравнително ограничени, освен за тризомия 21, където теста се счита че има същата чувствителност както при едноплодна бременност. Допълнително съображение е, че за разлика от ултразвуковите маркери, сфДНК тестът, както и биохимичните маркери, не са специфични за плода и следователно оценката на риска не идентифицира засегнатия плод и резултат с висок риск ще наложи инвазивно изследване и на двете бебета, освен ако ултразвуковият преглед не покаже аномалията.

При сфДНК теста способността да се открие малкото увеличение на количеството на дадена хромозома в майчината плазма при бременност с анеуплоидия и зависи от феталната фракция. Когато феталната фракция падне под предварително определена граница, разграничаването между хромозомно засегнати и еуплоидни бременности става по-трудно. При двуплодни бременности тази сложност се увеличава, тъй като всяка плацента допринася по различен начин за майчината циркулация. Това не е проблем при монохориални близнаци, където близнаците споделят една и съща плацента. Въпреки това, при дизиготни близнаци приносът от всяка плацента може да варира почти два пъти. В резултат на това, при многоплодна бременност, дискордантна за анеуплоидия, феталната фракция на засегнатия плод може да падне под лабораторния праг за успешно изследване, докато комбинираната фетална фракция все още може да отговаря на прага, което води до потенциален фалшиво низък риск. За да се смекчи този риск, са предложени две стратегии: първо, да се измерва феталната фракция по отделно за всеки близнак и да се използва най-ниската стойност за оценка на риска, и второ, да се увеличи прагът на феталната фракция, необходим за докладване на резултат.

В случаите, когато лабораторни проблеми или определена фетална фракция не отговарят на критериите за оценка на риска, не се издава резултат. Самата многоплодна бременност е известен рисков фактор за получаване на невалидни резултати поради по-ниски фетални фракции. Без алтернативни методи за скрининг този проблем може да увеличи честотата на инвазивните изследвания. Предложена стратегия е да се направи комбиниран тест през първия триместър или специализиран ултразвуков преглед за търсене на характеристики на тризомии 18, 13 и триплоидия, състояния, които са свързани с ниски фетални фракции.

Последните проучвания показват, че сфДНК тестът може да открие и други хромозомни състояния, включително анеуплоидии на половите хромозоми и по-малки хромозомни аберации, по-големи от 3 мегабази на всяка хромозома. Някои лаборатории дори са въвели разширени опции за скрининг, които включват секвениране на пълния фетален геном и дори моногенни заболявания. Към днешна дата приложимостта и точността на тези тестове при многоплодни бременности остават в процес на проучване.

Инвазивно изследване при близнаци

Хорион биопсията и амниоцентезата са основните диагностични тестове при многоплодни бременности. Основно съображение при МХ бременности е дали да се извърши изследване на един или и на двата плода. Повечето МХ бременности са монозиготни (с редки изключения, включващи дизиготни близнаци със слети плаценти) и се предполага, че плодовете са генетично идентични, макар да има документирани случаи на дискордантни хромозомни аномалии – наречени хетерокариотипни бременности. Смята се, че те възникват поради мозаицизъм, инактивация на X хромозомата, диференциален генен импринтинг или микроделеции. Докладваните дискордантности включват синдром на Търнър, синдром на Даун и синдром на делеция 22q11. Следователно, докато единичното вземане на проба може да е достатъчно при повечето МХ бременности, вземане на проба за всеки близнак е задължително, когато се идентифицират дискордантни аномалии при двата близнака.

При БХ бременности, ако и при двата фетуса са взети проби и резултатите показват монозиготност, е необходимо повишено внимание. Въпреки че монозиготните БХ близнаци представляват ~10% от БХ бременностите, такива констатации могат също да отразяват грешка при вземане на проби (напр. вземане на проби от една и съща плацента два пъти). Родителите трябва да бъдат информирани за тази възможност и може да се наложи последващо изследване, като амниоцентеза от отделни амниотични сакове, за да се гарантира диагностичната точност.

Хорион биопсия

Хорион биопсията включва вземане на проба от плацентарна тъкан за генетичен анализ, обикновено извършван между 11 и 14 гестационна седмица. При близнаци точното вземане на проби от всяка плацента е от решаващо значение, за да се избегне кръстосана контаминация. Правилната идентификация на хориалността и границите на плацентата преди процедурата са от съществено значение, тъй като грешките могат да компрометират целостта на диагностиката и клиничните решения. Хорион биопсия не се препоръчва преди 11 гестационна седмица поради свързания риск от редукционни дефекти на крайниците.

Процедурата може да се извърши или чрез трансцервикален, или трансабдоминален път, в зависимост от местоположението на плацентата и предпочитанията на оператора. Транс-абдоминалната биопсия може да включва специална игла с едно убождане или техника с две игли, при която от всеки сак се взема проба поотделно, и това е особено важно при БХ близнаци. Трансцервикалната биопсия може да се извърши с помощта на аспирационни катетри или биопсични форцепси, без доказателства за превъзходство на единия метод над другия. Мета анализ не открива значителна разлика в безопасността между трансцервикалния и трансабдоминалния път, единичния и двойния

маточен вход или техниките с игла.

Съобщава се, че рискът от спонтанен аборт се увеличава 2 пъти след хорион биопсия и това може да се обясни предимно с характеристики от страна на майката и от страна на бременността, а не със самата инвазивна процедура.

Амниоцентеза

Амниоцентезата включва аспирация на амниотична течност и обикновено се извършва от 16 гестационна седмица нататък, след сливане на хорио-амниотичната мембрана. Едно предимство пред хорион биопсията е намаленият риск от плацентарен мозаицизъм, тъй като анализът се основава на амниоцити. Ключово ограничение е забавеното време на изследване, което може да забави последваща инвазивна процедура като селективна редукция. Загубата на плода или спонтанен аборт след амниоцентеза носи същия риск като хорион биопсия.

Амниоцентезата преди 16 седмици е свързана с усложнения, включително загуба на плода, технически неуспехи, многократни пункции за аспирация, неуспех на културата и фетален талипес еквиноварус.

Процедурата се провежда под непрекъснат ултразвуков контрол, като всеки амниотичен сак се пунктира поотделно. Идентифицирането на междуеталната мембрана е от решаващо значение, за да се гарантира точното вземане на проби и от двата сака. Използват се две основни техники:

1. Техника с две игли: Две отделни игли се вкарват последователно във всеки сак под ултразвуков контрол.

2. Техника с една игла с пресичане: Една игла се вкарва в проксималния сак; след аспирация водачът се връща отново и иглата се придвижва през междуеталната мембрана във втория сак. Малък обем (обикновено 1 мл) се аспирира и изхвърля, за да се сведе до минимум кръстосаната контаминация.

Препоръки

- Скринингът през първия триместър за анеуплоидии при близнаци трябва да включва възрастта на майката, НТ и серумни нива на свободен бета-hCG и PAPP-A с чувствителност на теста от около 90%, но с по-висок ФПР, от 6% за БХ близнаци и 8-9% за МХ близнаци.

- Ако серумната биохимия не е налична, трябва да се използва скрининг чрез комбинация от възрастта на майката и измерената феталната НТ, което дава по-ниска степен на чувствителност от около 80%, за същия ФПР.

- При скрининг чрез изследване на сфДНК за тризомия 21 при двуплодна бременност теста има подобна ефективност като при едноплодна бременност, чувствителност от 99% при ФПР от около 0,1%. Данните са ограничени за други анеуплоидии и генетични състояния, както и за многоплодни бременности, включващи три или повече плода.

- Диагностичното изследване чрез CVS и амниоцентеза носи подобни рискове както при едноплодна бременност, но трябва да се обърне специално внимание на вземането на проби

и от двата плода.

Анатомична оценка на двуплодна бременност в първи триместър на бременността

Феталните структурни дефекти са по-чести при многоплодни бременности в сравнение с едноплодни бременности и могат да бъдат категоризирани в две групи: тези, които се срещат и при едноплодни бременности, и тези, които са уникални за процеса на разделяне, особено при монозиготни близнаци.

При многоплодни бременности структурните аномалии могат да бъдат конкордантни или дискордантни по отношение на наличие, тип или тежест. Честотата на структурни аномалии на плод при дизиготни близнаци е сравнимо с това при едноплодни, докато при монозиготни близнаци честотата е два до три пъти по-висока. Най-честите аномалии включват сърдечни дефекти, дефекти на главен мозък и невралната тръба, лицеви цепки, малформации на гастроинтестиналният тракт и дефекти на предната коремна стена. Конкордантността (и двата плода са засегнати) е рядка, среща се при приблизително 10% от бихориалните и 20% от монохориалните бременности.

Поведението при вродени аномалии при многоплодни бременности се ръководи предимно от хориалността, която трябва да бъде установена по време на ултразвуковия преглед през първия триместър. Ранното откриване е особено важно в случаи на летални или нелетални аномалии за да се позволи навременно и информирано консултиране. При нелетални състояния, които могат да доведат до значителна инвалидност, родителите трябва да бъдат консултирани относно възможността за селективен фетоцид, включително потенциалните му рискове за незасегнатия близък. В случаи на летални аномалии обикновено се препоръчва избягване на интервенции, които могат да застрашат нормалния близък, освен ако самата аномалия не представлява заплаха за оцелелия плод.

Скорошно голямо проучване показва, че стандартизираните протоколи за ултразвук през първия триместър могат да открият 35,6% от феталните аномалии като цяло, включително 27,1% при бихориални близнаци и 52,6% при монохориални близнаци. Моделът на откриваемост, независимо дали аномалиите са винаги, понякога или неоткриваеми, следва същия модел както при едноплодни бременности. Големи аномалии като акрания, алобарна холопрозенцефалия, енцефалоцеле, пенталогия на Кантрел, екзомфалос, body stalk аномалия, TRAP /синдром на обратна артериална перфузия/ и сиамски близнаци винаги са откриваеми през първия триместър. За разлика от тях, състояния като хипопластичен малък мозък или вермис, вродени малформации на белодробните дихателни пътища и дуоденална атрезия обикновено не могат да бъдат открити на този етап.

При наличие на абнормални находки пациентите трябва да бъдат консултирани от опитен клиницист или насочени към референтен център за диагноза, инвазивно тестване и

селективна редукция. Подробната анатомична оценка при многоплодни бременности е от решаващо значение не само за ранната диагноза, но и за планиране на по-нататъшното проследяване, включително опции за инвазивно изследване и селективен фетоцид, когато е подходящо. Подробен преглед през втория триместър остава от съществено значение за цялостна оценка на плода.

Ултразвукови маркери през първия триместър за структурни дефекти и неблагоприятен изход от бременността

Дебелина на нухалната транслюценция (НТ)

Дебелината на НТ е маркер не само за хромозомни аномалии, но и за структурни дефекти. Голямо проучване, включващо 6 366 многоплодни бременности, докладва за честотата на структурни дефекти във връзка с измерванията на феталната НТ на или над 95-ия перцентил. Разпространението на структурни дефекти е 17% сред тези с фетална НТ ≥ 95 -и перцентил, в сравнение с 4,7% при тези без дефекти. В групата на БХ близнаци разпространението на структурни аномалии е 16,5% за плодове с НТ ≥ 95 -и перцентил и 4,5% за тези с НТ < 95 -и перцентил. При МХ близнаци съответните стойности са 19,2% и 5,9%.

По отношение на неблагоприятните резултати от бременността, наличието на НТ ≥ 95 -и перцентил, особено НТ ≥ 99 -и перцентил при МХБА близнаци, е свързано със значително повишен риск от загуба на плода/плодовете или необходимост от ендоскопска лазерна хирургия преди 20 гестационна седмица. Препоръчва се провеждане на по-ранен преглед в 14 г.с. с цел скрининг за ранен и тежък ФФТС.

Парието-сакрален размер (ПСР)

Както при БХ, така и при МХ многоплодни бременности, честотата на дискордантност на ПСР $\geq 10\%$ и $\geq 15\%$ е по-висока при тези със структурни дефекти в сравнение с тези без, като се съобщава за 9,0% при тези с дискордантност на ПСР $\geq 10\%$ и 20,4% при тези с дискордантност на ПСР $\geq 15\%$. Значителната разлика в ПСР между двата плода е докладвана като ранен фетален фактор за неблагоприятен изход от бременността, като повишен риск от фетална смърт при < 20 и < 24 гестационна седмица, перинатална смърт при ≥ 24 седмици, преждевременно раждане при < 32 и < 37 седмици, раждане на поне едно новородено с малко за гестационната възраст тегло и дискордантност на теглото при раждане от $\geq 20\%$ и $\geq 25\%$ както при бихориални, така и при монохориални биамниални многоплодни бременности. Въпреки това, при БХ близнаци дискордантността на ПСР от $\geq 15\%$ е свързана с висок риск от загуба на плода при < 20 и < 24 гестационна седмица, а при МХБА близнаци дискордантността на ПСР от $\geq 10\%$, и още повече дискордантността от $\geq 15\%$ и $\geq 20\%$, е свързана с много висок риск от загуба на плода или необходимост от ендоскопска лазерна хирургия при < 20 и < 24 седмици. Препоръчва се в рутинната клинична практика, за да се определи времето

за последваща оценка и възможна интервенция както при БХ, така и при МХБА многоплодни бременности на базата на дискордантен ПСР.

Дуктус венозус (ДВ)

Оценката на дуктус венозус при многоплодни монохориални бременности с характеристика на абнормална "а-вълна" се свързана с развитието на тежък ФФТС в 30% от случаите.

Откриването на абнормален кръвоток на дуктус венозус може да ръководи клиничното поведение, включително потенциални интервенции като фетоскопска лазерна коагулация, а също така да помогне за информирани родители за потенциалните рискове и резултати.

Препоръки

- Близнаците трябва да бъдат изследвани в интервала 11+0-13+6 седмици, за да се идентифицират големи аномалии.
- Ултразвуковите маркери за усложнения на бременността през 11+0-13+6 г.с., включително NT ≥ 95 -и перцентил, дискордантност на ПСР $\geq 10\%$ и абнормален кръвоток на а-вълна в ДВ, позволяват на клиницистите да идентифицират бременности с висок риск от структурни дефекти, загуба на плода или необходимост от лазер терапия <20 седмици в случаи с МХ близнаци.

Селективна редукция на плода / фетоцид

Селективната редукция на плода или фетоцид при многоплодни бременности може да се обмисли през първия, втория или третия триместър, в зависимост от фетални, майчини и акушерски показатели. Както при монохориални, така и при бихориални бременности, тези процедури трябва да се извършват в референтни центрове от опитни клиницисти.

Най-честите показания за селективно прекъсване включват дискордантност между близнаците за структурни аномалии, хромозомни аномалии, генетични синдроми, тежка селективна фетална растежна ретардация (сФРР) и специфични усложнения, уникални за монохориални близнаци, като TRAP sequence, напреднал стадий на анемия полицитемия зависимост (TAPS) или фето-фетален трансфузионен синдром (ФФТС). Основните рискове след селективна редукция на засегнатият плод зависят от гестационната възраст към момента на процедурата и хориалността на бременността.

Селективна редукция при бихориални близнаци

При БХ бременности основните рискове след селективно прекъсване са спонтанен аборт и/или преждевременно раждане. Процедурата обикновено включва ултразвуково насочена интраоракална, интракардиална или интрафундикулярна инжекция на калиев хлорид. Когато процедурата се извършва преди 14 гестационна седмица, рискът от спонтанен аборт преди 24 седмици е приблизително 1,4%, а рискът от раждане преди 32 седмици е 2,8%. Ако се извърши след 18 гестационна седмица, рискът от спонтанен аборт се увеличава значително до

8%, а рискът от преждевременно раждане преди 32 седмици се повишава до 20%.

Друг важен фактор, влияещ върху резултатите, е позицията на плода, избран за прекъсване, по отношение на вътрешния отвор на шийката на матката. Когато се избере подлежащият близнак, честотата на ранните усложнения (напр. инфекция, преждевременно отваряне на околоплодния мехур, загуба на бременността) и късните усложнения (напр. преждевременно раждане) се удвоява и това трябва да се вземе предвид по време на консултирането.

В случаите, когато аномалията е летална, може да се предпочете изчаквателно поведение. Селективен фетоцид през третия триместър може да се предложи въз основа на законово обусловеният ред в стандарта по акушерство и гинекология. Обикновено се извършва между 28–32 г.с., с минимален риск от преждевременно раждане. Провежда се кортикостероидна профилактика за белодробна зрялост на плодовете.

Селективна редукция при монохориални близнаци

При МХБА бременности селективната редукция включва техники като биполярна коагулация на пъпната връв, радиочестотна аблация, фетоскопска лазер коагулация или интрафетална лазерна аблация. Тези процедури имат за цел да коагулират или прекъснат циркулацията на избрания близнак, за да се предотврати остра междублизначна трансфузия. Калиевият хлорид е противопоказан при МХ бременности поради наличието на съдови анастомози, които могат да доведат до смъртта и на двата плода.

За разлика от БХБА близнаци, редукцията на МХ близнаци носи допълнителни рискове от смърт на близнака поради екзангвинация или неврологично увреждане. Бременността продължава с един плод в приблизително 80% от случаите, с приблизителна честота на спонтанен аборт/преждевременно раждане от 20%.

При МХМА бременности селективната редукция е технически по-предизвикателна поради общия амниотичен сак, което увеличава риска от преждевременно отваряне на околоплодния мехур. Предпочитаният метод е оклузия на пъпната връв, последвана от трансекция на пъпната връв, тъй като това намалява риска от фатално заплитане или странгулация на пъпната връв, което може да се случи в до 36% от случаите.

Проследяването трябва да се извършва в специализирани центрове за фетална терапия. Изчаквателното поведение може да бъде разумно при състояния като двустранна бъбречна агенезия. За разлика от това, при структурни аномалии, които значително увеличават риска от преждевременно раждане – напр. вродна диафрагмална херния или аненцефалия – трябва да се обсъди селективно прекъсване. Късният фетоцид, когато е законово разрешен, трябва да се предприема само в специализиран център за със съответния опит във фетални интервенции.

Препоръки

- При БХБА двуплодни бременности селективната редукция трябва да се обмисли въз основа на тежестта на феталната аномалия и в идеалния случай се извършва през първия триместър.
- При МХБА двуплодни бременности селективната редукция трябва да се извършва с помощта на техники като биполярна коагулация на пъпната връв, радиочестотна аблация или фетоскопска/интрафетална лазерна аблация.
- При МХМА двуплодни бременности селективната редукция трябва да се извършва чрез оклузия на пъпната връв, последвана от трансекция, за да се предотврати заплитане на пъпната връв и смърт на здравия плод.
- Всички процедури за селективна редукция или фетоцид при усложнени монохориални бременности трябва да се извършват в специализирани референтни центрове с опит във фетална терапия.
- Късният фетоцид, когато е индициран, трябва да се извършва след прилагане на кортикостероидна профилактика за белодробна зрялост.

Синдром на „изчезващия близък“

При многоплодни бременности честотата на синдрома на „изчезващия близък“ през първия триместър е приблизително 2–3%. Характеризира се с наличието на един ембрион или плод с документирана сърдечна дейност и втори ембрион или плод без сърдечна дейност или празен гестационен сак. Диагнозата се поставя чрез ултразвук, а при монохориални близнаци винаги трябва да се извършва цветен доплер, за да се изключи наличието на TRAP sequence /синдром на обратна артериална перфузия.

Скрининг за анеуплоидии при наличие на „изчезващ близък“

Наличието на „изчезващ близък“ може да усложни скрининга с помощта на майчини серумни биомаркери или сфДНК, тъй като плацентарните продукти от прекъснатата бременност присъстват в продължение на около 15 седмици. Скрининг чрез сфДНК не трябва да се извършва при бременности с „изчезващ близък“, освен ако не се появят нови научни доказателства.

Алтернатива в тези случаи е комбинираният тест през първия триместър. Нивата на PAPP-A, които винаги са повишени при бременности с „изчезващ близък“, дори ако е видим само празен сак не позволяват прилагането му, а нивата на свободен β -hCG не се различават значително от тези при нормални едноплодни бременности, независимо от времето, когато е настъпила смъртта на плода. Това позволява извършването на скрининг през първия триместър чрез комбиниране на възрастта на майката, дебелината на феталната НТ и свободния β -hCG при тези бременности, увеличавайки степента на чувствителност от 80% на 85% в сравнение със скрининга само чрез възраст на майката и НТ, при ФПР от 5%.

Препоръки

- При „изчезващ близък“, скринингът за анеуплоидии през първи триместър трябва да включва възрастта на майката, измерването на феталната НТ и нивото на серумния бета-hCG (без PAPP-A).
- Провеждане на скрининг чрез сфДНК в случай на „изчезващ близък“ не трябва да се прилага, тъй като майчината кръв съдържа плацентарни продукти от неразвиващия се плод/ембрионален сак и това засяга анализа при сфДНК за около 15 седмици.

Скрининг през втория триместър за фетални структурни дефекти при многоплодни бременности

Аntenаталното проследяване на многоплодни бременности е възприето, че изисква по-чести клинични посещения. Въпреки че прегледът през първия триместър играе ключова роля в ранния скрининг за големи фетални аномалии, оценката през втория триместър – подобно на едноплодните бременности – е от съществено значение за цялостна морфологична оценка на плодовете. Както при МХ, така и при БХ многоплодни бременности, скринингът за структурни аномалии трябва да се извършва за всеки плод между 19 и 24 гестационна седмица.

При МХ бременности трябва да се даде приоритет на допълнителни прегледи и да се предложи подробна фетална ехокардиография. Малформациите, произтичащи от съдови инциденти, свързани с плацентарни анастомози, включително епизоди на хипотония и исхемия, са по-чести при МХ близнаци, особено при оцелелия близък след вътрематочна смърт на един от плодовете. Такива съдови събития могат да доведат до аномалии като микроцефалия, перивентрикуларна левкомалация, хидроцефалия, чревна атрезия, бъбречна дисплазия и ампутации на крайници. Тъй като тези аномалии могат да се развият и да станат откриваеми едва седмици след събитието, се препоръчва подробна анатомична преоценка на централна нервна система на плода.

Вродените сърдечни дефекти, като стеноза на белодробната артерия и дефекти на междукамерната преграда са също по-разпространени при МХ близнаци, особено засегнати от ФФТС. Засягане на близнака реципиент често се наблюдава при диагностициране на ФФТС, като най-изявените характеристики са намалена диастолна функция, поради удебелен и дисфункционален миокард, особено засягащ дясната камера.

Препоръки

- Цялостен ултразвуков преглед за скрининг на фетални аномалии трябва да се извърши при всички многоплодни бременности, в идеалния случай между 19 и 24 гестационна седмица.
- Трябва да се предложи подробна оценка на сърдечно съдовата система при всички монохориални многоплодни бременности.
- В случаи на интраутеринна фетална смърт

на единия близък в монохориална двойка, трябва да се извърши последваща анатомична преоценка на оцелелия близък.

Оценка на растежа при близници

Многоплодните бременности са изложени на по-висок риск от намален темп на растеж и моделът на скоростта на нарастване се различава от едноплодните бременности, започвайки от средата на втория триместър, и е различен при МХ и БХ бременности.

Последните проучвания показват, че МХ близниците имат по-нисък темп на растеж през цялата бременност. При БХ близници растежът е с по-нисък темп преди 20 г.с., последван от наваксващ растеж от 20 до 28 г.с., след което отново започва да намалява в сравнение с кривите на растеж при едноплодните бременности. Използване на криви на растеж както при едноплодни бременности е препоръчително при проследяване на растежа при МХ и БХ двуплодна бременност.

Определението за малък за гестационната седмица плод при близници е подобно на това при едноплодни бременности, което се определя от растежът на поне един от плодовете под 10-и перцентил. Селективна растежна ретардация (сФРР) при МХ или БХ близници е термин, прилаган за многоплодни бременности, при които един плод има оценено фетално тегло <10-и перцентил и междублизначна дискордантност на феталните тегла от $\geq 25\%$.

Разликата в растежа между плодовете също е важен параметър, който се взема предвид за правилното проследяване на тези бременности. Процентът на разликата се определя като: $(\text{Плод А} - \text{Плод Б}) \times 100 / \text{Плод А}$, където Плод А се определя като по-тежкия плод, а Плод Б е по-лекият плод. Разлика във феталното тегло от 25% е клинично значима ултразвукова находка, която изисква внимателно наблюдение, което налага насочване към специализиран център.

Определяне на поведението при БХ близници със сФРР трябва да бъде детерминирано според находките базирани на Доплерови параметри изследващи артерия умбиликалис, средна мозъчна артерия и дуктус венозус.

Наблюдението на неусложнени многоплодни бременности се определя според хориалността. Като цяло, при МХ близници ултразвуковите прегледи се насрочват на всеки 2 седмици, започвайки от 16 г.с. При БХ близници прегледите за растеж и оценка на състоянието на плодовете започват след 20 седмици, на всеки 4 седмици.

Повишено наблюдение е оправдано, когато има признаци на дискордантен растеж, амниотичната течност или абнормална Доплерова велосиметрия.

Препоръки

- Малък за гестационната седмица плод: растежът на поне един от близниците е под 10-ия перцентил, както за БХ, така и за МХ близници.

- Селективна растежна ретардация: един плод има оценено фетално тегло <10-и перцентил и междублизначната дискордантност на

феталните тегла е $\geq 25\%$, както за МХ, така и за БХ близници.

- Кривите на растеж за наблюдение на двуплодни бременности трябва да се основават на кривите на растеж за едноплодни бременности.

- Феталното наблюдение при неусложнени МХ близници е на всеки 2 седмици, започвайки от 16 г.с., а за БХ близници на всеки 4 седмици, след 20 г.с..

Скрининг, диагностика и поведение при усложнени монохориални многоплодни бременности.

В сравнение с БХ близници и едноплодни бременности, МХ многоплодните бременности са свързани със значително по-висок риск от перинатална заболеваемост и смъртност. Този повишен риск до голяма степен се дължи на наличието на съдови анастомози, които присъстват в приблизително 95% от МХ плацентите, или на неравномерно разпределение на плацентата между двата плода.

Тези уникални усложнения, които са изключителни за МХ близници, включват:

- Селективна фетална растежна ретардация (сФРР)

- Фето-фетален трансфузионен синдром (ФФТС)

- Синдром на анемия-полицитемия при близници (TAPS)

- Синдром на обратна артериална перфузия при близници (TRAP)

Поради тези рискове монохориалните многоплодни бременности изискват внимателно наблюдение, с ултразвукови прегледи, насрочени на всеки две седмици, започвайки от 16 гестационна седмица и продължаващи до раждането.

Всеки ултразвуков преглед трябва да включва следните компоненти:

- Фетална биометрия за оценка на растежа и откриване на дискордантност в растежа.

- Оценка на пълненето на пикочния мехур и при двата плода

- Измерване на най-дълбокия вертикален джоб на амниотична течност от всяка страна на междублизначната мембрана

- Доплерови изследвания, включително:

- Пулсативен индекс на кръвотока в умбиликалната артерия (UA-PI)

- Максималната скорост на кръвотока в средномозъчната артерия (MCA Vmax)

- Кръвоток в дуктус венозус (DV-PI)

Този протокол е от съществено значение за ранното откриване на усложнения и насочване за навременни вътрематочни интервенции.

Селективна фетална растежна ретардация

сФРР при МХ многоплодни бременности е толкова често, колкото ФФТС, засягайки приблизително 10% от МХ бременностите. Дискордантният растеж се определя като разлика в оцененото фетално тегло от повече от 25% и е свързан със значително увеличение на перина-

талната смъртност и заболяемост и за двата плода.

Класификацията на сФРР се основава на доплеровия модел на пъпната артерия на по-малкия близък, следвайки класификацията на Gratacos:

Тип	Doppler на пъпна артерия	Прогноза	Еволюция
I	Нормален	Добра	Като цяло добра, рядко прогресира до тежки форми. Усложнения у нормалния плод < 5%
II	Лигсваш/обратен краен диастолен кръвоток постоянно	Лоша, но предвидима	Интраутеринно влошаване на състоянието в 90%. Прогресивно изменение на Доплеровите индекси на пулсатилност на пъпната артерия и на DV. Усложнения у нормалния плод < 5%
III	Лигсваш/обратен диастолен кръвоток интермитентно	Лоша, непредвидима	Не се наблюдава класическото влошаване на състоянието, характерно за сФРР. Неочаквана смърт на ретардиран плод в 15% и усложнения при нормалния плод в 20%

Оценката на кръвотока в дуктус венозус трябва да бъде включена в протокола за ултразвуково наблюдение, тъй като може да помогне за прогнозиране на фетална смърт. За разлика от това при сФРР тип III прогнозата е с непредсказуем клиничен ход и значителен риск от внезапна фетална смърт. Това може да се дължи на наличието на големи междублизначни артериално-артериални анастомози или близко разположени пъпни връви, които ограничават предсказващата стойност на ултразвуковото наблюдение в такива случаи. Освен това, в малцинство от тези случаи, около 14%, доплеровата оценка на пъпната артерия на малкия плод може да се промени и нормализира и това се наблюдава в по-напреднала бременност, и до известна степен това може да се обясни с факта, че делът на плацентата между двата плода не е като при тип II.

Стратегиите за лечение и проследяване в зависимост от типа сФРР:

- сФРР тип I обикновено изисква изчаквателно поведение с ултразвуково проследяване преди раждането и изходът е благоприятен и за двата плода. Основната цел е да се удължи бременността поне до прага на жизнеспособност и, в идеалния случай, до гестационна възраст, при която вероятността цялостно оцеляване е разумна – например, приблизително 34–36 седмици.

- сФРР тип II и III остава несигурно и се влияе от гестационната възраст при диагностициране, тежестта на доплеровите аномалии и наличието на фетални терапевтични интервенции. Опциите за поведение включват вътрематочна фетална терапия, като лазер коагулация на плацентарни анастомози или селективна оклузия на пъпната връв, или преждевременно раждане. Целта е да се удължи бременността до приблизително 32–34 седмици, като по този начин се оптимизира вероятността за оцеляване и на

двата близка, като същевременно се сведе до минимум рискът от вътрематочна смърт на единия плод и свързаният с това риск от хипотензивно неврологично увреждане на оцелия близък.

ФЕТО-ФЕТАЛЕН ТРАНС-ФУЗИОНЕН СИНДРОМ

Определение-диагноза

ФФТС е сериозно усложнение, уникално за монохориални многоплодни бременности, характеризиращо се с небалансиран междублизначен кръвоток през плацентарни съдови анастомози. Този дисбаланс води до това, че единият близък – донорът – развива хипово-

лемия, олигурия и олигохидрамнион, докато близкият реципиент развива хиперволемия, полиурия и полихидрамнион поради повишен сърдечен дебит.

Характерната сонографска находка при ФФТС е значителна разлика в обемите на амниотичната течност между двата сака. Определението за полихидрамнион варира в зависимост от гестационната възраст и обикновено се определя като:

- Най-дълбок вертикален джоб > 6 cm между 15–17 седмици,
- 8 cm преди 20 седмици, и
- 10 cm след 20 седмици.

Близкият донор може да изглежда компресиран до стената на матката или плацентата, с максимален вертикален джоб < 2 cm, често наричан “заклещен близък” (Фигура 8).

Диагнозата на ФФТС се поставя чрез ултразвук. Всички монохориални бременности трябва да преминат сериен ултразвуков скрининг, започващ от 16 г.с. и повтарящ се на всеки две седмици. Приблизително 75% от случаите на ФФТС се случват между 16 и 26 седмици, но около 15%, настъпват преди 16 г.с. или след 26 г.с.

Без лечение ФФТС има перинатална смъртност от 80–85%, до голяма степен поради усложнения като преждевременно раждане, фетална смърт или спонтанен аборт.

Стадиране и оценка на Фето-феталния трансфузионен синдром Тежестта на ФФТС се оценява универсално с помощта на системата за стадиране на Quintero, която класифицира състоянието в пет етапа въз основа на ултразвукови находки (Таблица 3).

Стадий	Пол-олигохидрамнион	Празен пикочен мехур на дозора	Промени в Доплеровите показатели*	Хидопс	Фетална смърт
I	+				
II	+	+			
III	+	+	+		
IV	+	+	+	+	
V	+	+	+	+	+

Въпреки че е широко възприета, системата на Quintero има ограничения. Тя не отразява непременно хронологичната прогресия на тежестта на заболяването; например, ФФТС може да се развие директно от стадий I до стадий V, заобикаляйки междинните етапи. Когато се наблюдава разлика в обемите на амниотичната течност, е от съществено значение засегнатите случаи да бъдат насочени към специалист по фетална медицина или център за третична грижа за цялостно консултиране и възможности за лечение.

Лечение

Фето-феталният трансфузионен синдром остава важен рисков фактор за пренатално мозъчно увреждане и дългосрочно неврологично увреждане. Серийната амниоредукция на амниотична течност в сравнение с фетоскопската лазерна хирургия показва, че амниоредукцията е свързана със седем пъти по-висок риск от тежко мозъчно увреждане при живородени деца и следователно лазерното лечение в момента е най-доброто лечение за ФФТС.

Лечението на ФФТС класифициран като стадий II и по-висок, трябва да бъде с фетоскопска лазерна аблация като първа линия на лечение. За ФФТС стадий I, симптоматични жени със скъсена маточна шийка, дискомфорт и напрегнат полихидрамнион се препоръчва лазер аблация. В случаи с ФФТС стадий I, ако пациентката е асимптоматична и дължината на маточната шийка е над 15 mm между 16-26 г.с., трябва да се обмисли изчаквателно поведение с ежеседмично проследяване, включително фетална биометрия, Доплер велосиметрия на двата плода, измерване на дължината на шийката на матката. Рандомизирано проучване показва, че очаквателно поведение при тези случаи има еднакви резултати спрямо групата на незабавна лазер терапия и тези със спешна такава предвид детеориране на показателите по отношение на преживяемостта на 6 месеца без тежка неврологична заболяемост.

Изчаквателното поведение при ФФТС стадий I остава най-добрата опция за поведение.

Достъпът до хирургичен център е от решаващо значение за осигуряване на ефективна терапия. В случаите, когато пациентите имат труден или ограничен достъп до център за фетална хирургия, може да се извърши незабавна процедура.

Случаите, диагностицирани с ФФТС до 16 г.с., обикновено се представят с по-висок стадий по Quintero. Лазер коагулацията не влияе отрицателно върху преживяемостта на близнаците, но ранните усложнения, свързани с процедурата, като хориоамниотична сепарация, преждевременно отваряне на околоплодния мехур, са по-разпространени, ако операцията се извърши преди 17 гестационна седмица. Случаите, диагностицирани с ФФТС след 26 гестационна седмица, трябва да имат интензивно консултиране за: изчаквателно поведение, амниоредукция, преждевременно раждане или лазер коагулация въз основа на тежестта на заболяването и достъпа до хирургичен център. Ако няма опит

в лазерната коагулацията, амниоредукцията е приемлива алтернатива при бременности, диагностицирани след 26 г.с. Опцията за лазер терапия в такива случаи може да доведе до отложено раждане и подобряване състоянието на двата близнака и тенденция към по-добър неонатален изход. Трябва да се обмисли кортикостероидна профилактика и магнезиев сулфат в случаите, когато раждането е предстоящо или се извършва инвазивна процедура. Проследяването след лазерна хирургия с ултразвукова оценка на околоплодна течност, Доплер велосиметрия (MCA, UA, DV) и фетална биометрия и за двата плода трябва да се извършва ежеседмично до 4 седмици след процедурата и след това на всеки 2 седмици. Най-честите усложнения след лазерна терапия са TAPS и рецидивиращ ФФТС. След лазер коагулация TAPS се среща в 70% от случаите, главно през първите 3 до 4 седмици след процедурата, но може да бъде диагностициран и няколко седмици по-късно и се дължи на малки анастомози, които са били пропуснати по време на лазерната коагулация. Докладваната честота на TAPS е общо 2-16% и може да бъде значително намалена до 3% чрез използването на техниката на Solomon. Рецидивиращият TTTS се наблюдава при около 1% след лазерна хирургия и е свързан с големи остатъчни анастомози. Това състояние се проявява през първите 3 седмици след лазерна хирургия. Поведението в случаи на TAPS или рецидивиращ ФФТС се основава предимно на гестационната възраст, достъпността на анастомозите и състоянието на плодовете. Възможните опции включват елективно преждевременно раждане, амниоредукция, повтарен лазер или дори селективна редукция.

Фетални и майчини усложнения след лазеркоагулация на междублизначните анастомози

Около 10% от оцелелите плодове след лазер терапия за ФФТС ще развият значително неврологично увреждане до 2-годишна възраст и това може да се обясни главно с високата честота на недоносеност и ниско тегло при раждане и по-рядко с мозъчни лезии, възникнали в перинаталния период. Проучване показва, че мозъчното увреждане след фетоскопско лазерно лечение в кохорта от 1023 случая е установено при около 2% и това са предимно случаи, при които е имало вътрематочна смърт на един от близнаците поради непълна лазерна коагулация или развитие на ФФТС, или в случаи, когато пълната хирургия е намалила плацентарната територия на близнака с ограничен растеж. Патофизиологията на мозъчното увреждане се дължи на хипоксично-исхемични нарушения и хеморагично увреждане на феталния мозък в случаи на ФФТС и може да бъде причинена от фетален хемодинамичен дисбаланс, анемия или полицитемия преди лазерна хирургия или внезапни промени в хемодинамиката по време на процедура. Лезиите могат да се отнасят до група аномалии на невронната миграция като полимикрогирия или кластични лезии (поренцефалия, хидраненцефалия, шизенцефалия и

интрацеребрална хеморагия), левкомалация и хеморагия. Използването на ЯМР и/или подробна невросонография след лазер терапия може да помогне за идентифициране на случаи с мозъчно увреждане.

Сърдечно-съдовите аномалии при близнака реципиент включват хипертония, вентрикуларна хипертрофична кардиомиопатия, трикуспидална регургитация и най-често обструкция на изходния тракт на дясната камера. Краткосрочният и дългосрочният изход за сърдечната функция е благоприятен в случаите, когато лазер терапия прекъсва междублизначната трансфузия и е доказано, че води до бърза нормализация на сърдечната функция както при близнака реципиент, така и при донора. Въпреки това, наличието на белодробна стеноза след операция е наблюдавано, дори при близнака донор, с обща честота от 8-10% и тази находка изисква пренатално и постнатално сърдечно наблюдение.

Редукция на крайници може да настъпи след лазерна хирургия. В повечето случаи е засегнат близнакът реципиент и по-специално долните крайници. Рискът от септостомия и сепариране на мембраните се установява при 5-10% след лазерна аблация. Честотата на преждевременно отваряне на околоплодния мехур след фетоскопска лазерна коагулация преди 32 г.с. е 30%. Честотата е по-висока в случаите, лекувани на <17 гестационна седмица.

Препоръки:

- Системата за стадиране на Quintero трябва да се използва за класифициране на тежестта на ФФТС. При диагностициране пациентите трябва да получат консултация от опитен клиницист и да се предприеме насочване към център за фетална терапия.

- Лазерната коагулация се препоръчва като първа линия на лечение за ФФТС на стадий II и по-висок.

- Очаквателното поведение е подходящо за ФФТС стадий I при асимптоматични жени с дължина на маточната шийка над 15 mm, докато незабавната лазерна терапия трябва да се обмисли при симптоматични пациентки или такива със скъсена маточна шийка.

- Проследяването след лазер терапия трябва да включва ежеседмично ултразвуково наблюдение в продължение на поне четири седмици, като се оценяват феталната биометрия, обемът на амниотичната течност и Доплер велосиметрия (MCA, UA, DV), последвано от прегледи на две седмици, ако се наблюдава клинично встановяване.

Синдром на анемия-полицитемия (TAPS)

TAPS е отделно усложнение на монохориални многоплодни бременности, характеризиращо се със значителна дискордантност на хемоглобина между близнаците при липса на дисбаланс на амниотичната течност. TAPS може да възникне или спонтанно, обикновено след

26 гестационна седмица, с честота от приблизително 5%, или след фетоскопска лазерна хирургия за ФФТС. Пост-лазерният TAPS обикновено се развива през първите три до четири седмици след операцията, но може да се прояви и по-късно. Основната причина често е наличието на остатъчни плацентарни анастомози с диаметър по-малък от 1 mm, които не са били коагулирани по време на процедурата.

Пренаталната диагноза на TAPS се основава на Доплер оценка на измерване на максималната скорост на кръвотока в средномозъчната артерия (MCA Vmax) на всеки от плодовете. Наличието на повишена MCA-PSV над 1,5 MoM при близнака донор и намалена MCA-PSV под 1,0 MoM при реципиента е показателно за TAPS.

Последните кохортни проучвания показват, че използването на междублизначната разлика в MCA-PSV (делта MCA-PSV) може да предложи подобрена чувствителност за откриване на TAPS. Делта MCA-PSV над 0,5 MoM е предложена като диагностичен критерий за TAPS стадий 1, докато стойност над 0,7 MoM е свързана със стадий 2. Тези актуализирани прагове са включени в ревизираната класификация на TAPS, която включва пет етапа въз основа на доплерови находки (Таблица 4).

Таблица 2. Ревизирана класификация на TAPS

Етап	Описание
I	Делта MCA-PSV > 0,5 MoM без други признаци на фетално компрометиране
II	Делта MCA-PSV > 0,7 MoM без други признаци на фетално компрометиране
III	Промени в MCA-PSV от стадий I или 2, със сърдечно компрометиране на донора (UA-AREDF, UV пулсираш кръвоток или DV увеличен или обратен кръвоток)
IV	Хидрокс при донора
V	IUFD на който и да е плод при бременност, за която е известно, че е засегната от TAPS

Няколко допълнителни ултразвукови маркера са докладвани при бременности, усложнени от синдрома на анемия-полицитемия при близнаци (TAPS). В приблизително 44% от случаите плацентата изглежда дихотомна, с хиперехогенен, уголемен плацентарен дял, съответстващ на анемичния близнак донор, и хипоехогенен, приплеснат плацентарен дял, съответстващ на полицитемичния близнак реципиент. Близнаците донори могат също да имат кардиомегалия, наблюдавана в около 70% от случаите, като компенсаторен отговор на хронична анемия. За разлика от това, близнакът реципиент може да покаже модел на „звездно небе“ на черния дроб, идентифициран в приблизително 66% от случаите, поради хиперехогенни конгестирани портални венули и намалена ехогенност на чернодробния паренхим. Поне един от тези три сонографски маркера се открива в приблизително 86% от случаите на TAPS.

Проследяването на TAPS остава противоречиво и зависи значително от времето на диагностициране, тежестта на заболяването, гестационната възраст и достъпа до фетална терапия. Опциите за лечение включват фетоскопска лазер коагулация на плацентарните анастомози, изчаквателно поведение, преждевременно раждане, вътрематочно кръво-

преливане за близнака донор, евентуално комбинирано с частична обменна трансфузия за реципиента, и селективен фетоцид в тежки случаи с напреднал стагий.

Фетоскопската лазерна хирургия е единственото окончателно лечение, насочено към основните съдови връзки на повърхността на плацентата. Въпреки това, този подход може да бъде технически предизвикателен при TAPS, особено поради липсата на дискордантност на амниотичната течност и малкия диаметър на анастомозите.

Когато се избере очаквателно поведение, е необходимо внимателно наблюдение със серийни доплерови ултразвукови прегледи от опитни клиницисти, за да се открият признаци на прогресия на заболяването. В случаи на тежка анемия при близнака донор може да се извърши вътреутробно кръвопреливане; обаче, това може да влоши полицитемията и синдрома на хипервискозитет на близнака реципиент, което прави частичната обменна трансфузия необходимо съображение. Средният интервал между трансфузиите е приблизително две седмици, въпреки че това може да варира между една и три седмици в зависимост от клиничната прогресия на заболяването.

Преждевременното раждане трябва да се обмисли като опция на поведение след като се постигне жизнеспособност на плодовете. В такива случаи се препоръчва прилагането на антенатални кортикостероиди и магнезиев сулфат.

Селективният фетоцид, макар и понякога необходим, не гарантира оцеляване без усложнения на близнака. Докладваните перинатална смъртност и тежка неонатална заболяемост са съответно 7% и 25%. Освен това, спонтанна фетална смърт настъпва в приблизително 5% от спонтанните случаи на TAPS и в 11% от случаите след лазер аблация. Сред тях близнаците донори имат 8% риск от фетална смърт, в сравнение с 2% при близнаците реципиенти, независимо дали TAPS е спонтанен или след лазер терапия.

Дългосрочният изход в тези случаи варира. Проучванията показват различни резултати при случаите, лекувани предимно с лазер, спрямо тези, при които TAPS е възникнал спонтанно. Честотата на тежко неврологично увреждане е установена около 9% за лекуваните с лазер или тези със спонтанен TAPS. Честотата на леко когнитивно забавяне е установена като по-добра в групата след лазер терапия от 17%, в сравнение с 26% в спонтанната група. По отношение на изхода на близнака донор и реципиент, основната разлика е високият дял на двустранна глухота от 15%, засягаща близнака донор в случаите, когато TAPS е възникнал спонтанно, за разлика от тези лекувани чрез лазер аблация, където близнакът донор и реципиент нямат различен изход от бременността.

Синдром на обратна артериална перфузия при близнаци

Засяга 1% от монохориалните бременности. Дължи се на екстремна дискордантност на плацентата, единият плод се развива само

частично и оцелява благодарение на една артерио-атериална съдова комуникация. Плодът-перфузор се манифестира с хипердинамична циркулация и риск от сърдечна недостатъчност и развитие на хидропс. Рискът от прематуритет се оценява на 75%, а перинаталната смъртност – на 30%.

Ако се приложи лечение, се наблюдава оцеляване на нормалния плод в 84% с риск за неврологично увреждане от 6% и риск от прематуритет поради ППОМ: 5-15%.

Лечение

Лечението на избор е оклузия на пъпната връв на акардиалния/аненцефалния плод ПРЕДИ 16 г.с., без да се изчаква развитие на хидропс (рискът от късен аборт/предтерминно раждане е 5%. За сравнение, ако тази процедура се реализира след 16 г.с., същият риск на раства на 15%).

Оклузията може да се извърши посредством биополярна щипка, лазер-аблация или радио-аблация.

При моноамниалните бременности, изборът на пъпна връв трябва да бъде много прецизен поради рискът от преплитане.

Интраутеринна смърт на един от близнаците

Интраутеринна фетална смърт е по-висока при многоплодни бременности в сравнение с едноплодни бременности. Краткосрочните и дългосрочните резултати след такова събитие се влияят от хориалността, амниалността и гестационната възраст, при която настъпва смъртта. При МХ близнаци спонтанната единична фетална смърт е сравнително рядка. По-често тези бременности се представят с вътрематочна смърт и на двата плода, последица на споделената плацентарна циркулация. Оцелелият близнак е изложен на риск от исхемично мозъчно увреждане поради остра екзангинация през съдови анастомози в циркулацията на загиналия близнак. Мозъчното увреждане може да бъде идентифицирано чрез ултразвук няколко седмици след събитието; препоръчва се ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) през третия триместър за по-нататъшна оценка на засягането на централната нервна система. Когато смъртта настъпи в края на първия или началото на втория триместър, оцелелият близнак може да развие аплазия кутис конгенита, състояние, характеризиращо се с фокална или широко разпространена вродена липса на кожа, засягаща предимно скалпа, в приблизително 85% от случаите, въпреки че могат да бъдат засегнати и други части на тялото. Това състояние обикновено има благоприятна прогноза и е лечимо.

При моноамниалните близнаци смърт на единият близнак е изключително рядка поради наличието на обширни съдови анастомози. За разлика от това, при БХ бременности, където всеки плод има отделна циркулация, оцелелият близнак обикновено не е засегнат неврологично. Основните рискове в такива случаи са спонтанен аборт и преждевременно раждане.

Моноамниални близнаци

Моноамниалните близнаци представляват приблизително 5% от монохориалните бременности, диагностицирани през първия триместър. Тази рядка форма на многоплодна бременност се диагностицира чрез ултразвук, демонстрирайки липсата на междублизначна мембрана и потвърждавайки наличието на един амниотичен сак. Близките инсерции на пъпните върви и ранните доказателства за преплитането им обикновено могат да бъдат визуализирани през първия триместър. Плацентарната съдова архитектура при моноамниалните близнаци често включва анастомози с голям калибър, улесняващи директната връзка между двете фетални циркулации. Тази анатомия предразполага към остри кръвни промени от единия плод към другия. Честотата на ФФТС при моноамниалните близнаци се оценява на приблизително 3%.

Високата перинатална смъртност, свързана с моноамниалните близнаци, отчасти се дължи на значително повишена честота на фетални аномалии, за които се съобщава, че засягат до 20% от тези бременности, с изключение на случаите, усложнени от TRAP или сиамски близнаци. Етиологията на такива аномалии може да включва късно ембрионално делене, променена хемодинамика през съдови анастомози или комбинация от двете, което може да повлияе неравномерно на развитието на плода.

Ехографско проследяване: 12, 16, 18, 20, 22, 26, 30, 32 г.с.

Финализиране на бременността: След кортикостероидна стимулация на белодробната зрялост в 31-32 г.с., финализиране в 32-34 г.с.

Няма достатъчно доказателства относно точния момент за финализиране на бременността посредством елективно Цезарово сечение след стимулиране на белодробната зрялост.

Сиамски близнаци

Сиамските близнаци са най-рядкото усложнение на монозиготните бременности, срещащо се при приблизително 1 на 50 000 бременности или по-малко от 1 на 100 МХ многоплодни бременности. Преобладаващата теория предполага непълно разделяне на ембрионалния диск след 12-ия ден след оплождането като основен механизъм. По дефиниция сиамските близнаци са моноамниални.

Сиамските близнаци се класифицират въз основа на основното анатомично място на съединение, като се използва суфиксът „-пагус“ (което означава „закрепени заедно“). Основните класификации включват:

- Торакопагус (сливане в гръдния кош),
- Омфалопагус (коремно сливане),
- Пигопагус (сливане в таза или долната част на тялото),
- Исхиопагус (перинеално сливане),
- Краниопагус (черепно сливане).

Тези бременности са свързани със значителна вътрематочна смъртност, оценена на 60%, често поради съединената анатомия или усложнения от абнормална хемодинамика. Диагнозата обикновено се поставя през първия

триместър чрез ултразвук. Въпреки напредъка в техниките за хирургично разделяне, преживяемостта остава ниска – приблизително 28% – и много родители избират прекъсване след консултация и потвърждение на диагнозата.

Преeklampсия при близнаци.

Многоплодните бременности са свързани със значително повишен риск от преeklampсия (ПЕ), с честота приблизително три пъти по-висока от тази, наблюдавана при едноплодни бременности. Освен това, почти 60% от многоплодните бременности водят до раждане преди 37 гестационна седмица, което води до деветкратно увеличение на честотата на преждевременна ПЕ в сравнение с едноплодните бременности. Настоящите доказателства за скрининг и профилактика на преждевременна преeklampсия при едноплодни бременности са добре установени и прилагането на ниска доза аспирина (150мг дневно от 12 до 36 гестационна седмица) в групата с висок риск, определена чрез използване на модела за прогнозиране на FMF, е доказано, че намалява честотата на преждевременна преeklampсия с 62%. При многоплодни бременности обаче ролята на аспириновата профилактика остава несигурна. Съществуващите проучвания, включително шест рандомизирани контролирани проучвания, не са показали значително намаление на общата честота на ПЕ с употребата на аспирин в тази популация. Мета-анализ предполага възможна полза за намаляване на леката ПЕ, но не и на тежките форми на състоянието. Освен това, оптималната дозировка и времето на започване на аспирин при двуплодни бременности все още не са ясно установени и следователно само няколко насоки са дали противоречиви препоръки. Многоцентрично рандомизирано контролирано проучване (ASPRE-T) ще има за цел да сравни аспирин (150 мг/ден) срещу плацебо от 11-14 до 36 гестационна седмица, за да се изследва дали профилактичната употреба на ниска доза аспирин от 150 мг от първия триместър на бременността при жени с двуплодна бременност може да намали честотата на преeklampсия с раждане <37 гестационна седмица.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РАЖДАНЕ ПРИ БЛИЗНАЦИ

Скрининг

Честотата на преждевременно раждане при двуплодни бременности зависи от хориалността и е значително по-висока, отколкото при едноплодни бременности. Докладваните честоти на преждевременно раждане <37 седмици са 100% за МХМА, 88,5% за МХБА и 48,6% за БХБА бременности, със съответни честоти за преждевременно раждане < 32 седмици от 26,8%, 14,2% и 7,4%.

Стратегията за скрининг трябва да се фокусира върху всички двуплодни бременности, с ултразвукова оценка на дължината на маточната шийка (МШ) във втори триместър. Системати-

чен преглед и мета-анализ показват, че трансвагиналното сонографско измерване на МШ в 20–24 г.с. е надежден предиктор за спонтанно преждевременно раждане (сПТР) при асимптоматични жени с двуплодна бременност. МШ ≥ 20 мм най-добре предсказва сПТР преди 32 и 34 седмици, докато МШ ≥ 25 мм предсказва сПТР преди 28 г.с. Мета-анализ на индивидуални данни на пациенти демонстрира значението на времето при скрининга на МШ. Въпреки че няма солидни доказателства в подкрепа на универсална граница, 25 мм във вторитриместър може да бъде разумен праг за скъсена маточна шийка, съвместим с едноплодните бременности.

Има също така доказателства, че серийното измерване на МШ може по-добре да предскаже сПТР в сравнение с еднократно измерване на 18–22 седмици. В по-скорошно проучване двуплодните бременности показват две различни траектории на дължината на маточната шийка: едната група демонстрира относително стабилна дължина с постепенно скъсяване (медианна промяна: 6 [IQR 2–9] mm), докато втората показва бързо скъсяване след втория триместър (медианна промяна: 24 [IQR 21–28] mm). Последната има повече от двоен риск от сПТР в сравнение с първата (18,2% срещу 41,9%). Въз основа на тези данни, в зависимост от наличието на ресурси, клиницистите могат да обмислят измерване на МШ при последващи рутинни прегледи.

Биомаркери като фетален фибронектин (fFN) също са изследвани при асимптоматични двуплодни бременности. Систематичен преглед и мета-анализ установяват, че fFN има ограничена точност при прогнозиране на сПТР при < 32 и < 34 седмици, с обединени чувствителности от 33–39%, специфичности от 80–94% и коефициенти на вероятност от 2,0–5,1 (положителен) и 0,71–0,76 (отрицателен). Данните за други биомаркери като инсулиноподобен растежен фактор свързващ протеин-1 (IGFBP-1) и плацентарен алфа микроглобулин-1 (PAMG-1) остават ограничени. Освен това, няма доказателства, че комбинирането на fFN и дължина на МШ подобрява предсказващата ефективност извън всеки маркер поотделно. Докато не се появят допълнителни доказателства, биомаркерите не трябва да се считат за първа линия скринингов инструмент за сПТР при асимптоматични многоплодни бременности.

Препоръка

Дължина на маточна шийка измерена чрез ултразвуково изследване от 25 мм в 18–22 седмици е надежден скрининг за предсказване на сПТР при двуплодни бременности.

Превенция

Понастоящем няма доказателства, че профилактичната употреба на цервикален песар, серкляж или прогестерон при неселектирани двуплодни бременности за намаляване на честотата на сПТР.

Превенция на преждевременно раждане при близнаци със скъсена маточна шийка

Цервикален песар

При жени с къса маточна шийка (≤ 25 мм) рандомизирани проучвания и мета-анализи не показват полза от поставянето на цервикален песар. Комбинираните данни от рандомизирани проучвания показват, че употребата на песар не намалява сПТР < 34 седмици (RR 0,74, 95% CI 0,50–1,11; $p = 0,15$).

Цервикалният песар не трябва да се използва при многоплодни бременности като превантивна мярка за сПТР.

Цервикален серкляж

Няма доказателства, че профилактичен серкляж при неселектирани, асимптоматични жени с двуплодна бременност намалява риска от спонтанно преждевременно раждане, следователно не се препоръчва прилагането му.

Мета-анализ на рандомизирани контролирани проучвания показва, че серкляжът може да намали процента на преждевременно раждане и да подобри перинаталните резултати при асимптоматични жени с къса маточна шийка (≤ 15 mm) преди 24 гестационна седмица.

Скорошно рандомизирано проучване, оценяващо поставен серкляж, показан при физикален преглед на дилатирана маточна шийка 1–4 см, комбиниран с индометацин и антибиотици при асимптоматични двуплодни бременности преди 24 г. значително намалява сПТР във всички срокове бременността, включително 50% намаление на сПТР < 28 седмици и 78% намаление на перинаталната смъртност.

Препоръка

Серкляж може да се предложи на асимптоматични двуплодни бременности с дължина на маточната шийка < 15 мм или дилатация на шийката на матката между 1–4 см преди 24 г.с., особено когато се използва в комбинация с индометацин и антибиотици.

Не се провежда профилактичен серкляж при двуплодна бременност при неселектирани асимптоматични жени.

Прогестерон

В голямо рандомизирано проучване универсалното лечение с вагинален прогестерон при двуплодна бременност не намалява честотата на спонтанно преждевременно раждане между 24+0 и 33+6 седмици.

Прогестеронът може да намали риска от сПТР преди 32 гестационна седмица при жени с МШ < 30 мм в доза 600 мг/дневно. Значително се намаляват рисковете от преждевременно раждане, настъпващо преди 28–34 г.с. (RR, 0,41–0,68), комбинираната неонатална заболеваемост и смъртност (RR, 0,59; 95% CI, 0,33–0,98) и раждатне на плодове с тегло < 1500 гр (RR, 0,55; 95% CI, 0,33–0,94), когато се приложи при дължина на МШ от 25 мм.

Препоръка

Вагиналният прогестерон трябва да се предложи при двуплодни бременности с дължина на МШ ≤ 30 –25 мм.

Предлежание на плодовете	Вид родоразрешение
Главинно-главинно	Вагинално раждане, ако няма противопоказания
Главинно-седишно/трансверзално	Тегло < 1500 гр или < 32 г.с. - Цезарово сечение, за да се намали риска за втория плод
	Тегло > 1500 гр или > 32 г.с. - Вагинално с комбинирано верзно - екстракция на втори плод при трансверзално положение - Цезарово сечение ако втори плод е с по-голямо тегло и има голяма дискордантност между двата плода
Седишно/Трансверзално	Цезарово сечение

Време и начин на раждане при многоплодни бременности

Препоръки

Раждането при неусложнени БХ двуплодни бременности трябва да се планира в периода 37+0 до 37+6 седмици.

Раждането при неусложнени МХБА двуплодни бременности трябва да се планира в периода 36+0 до 36+6 седмици.

Раждането при неусложнени МХМА двуплодни бременности трябва да се планира в периода 32+0 до 33+6 седмици чрез планово Цезарово сечение.

Начинът на раждане при двуплодни бременности трябва да бъде индивидуализиран.

Клампане на пъпната връв

Поведението при клампиране на пъпната връв при двуплодни бременности зависи от хориалността. При бихориални близнаци отложеното клампане на пъпната връв може безопасно да се приложи за всеки близък поотделно. При монохориални многоплодни бременности, поради потенциалния риск от остра междублизначна трансфузия, подходът към клампането на пъпната връв (особено за близък А, първи близък) трябва да бъде индивидуализиран. Близък Б може да претърпи отложено клампане на пъпната връв, когато е клинично подходящо.