

Современные аспекты внутриутробной коррекции пороков развития плода: обзор литературы

*Н.М. Имангалиева², Г.К. Нурланова¹, С.Ш. Исенова³, М.К. Апселенова¹,
Л.Р. Дадаева¹, А.Ш. Уркенова¹*

¹Центр перинатологии и детской кардиохирургии, Алматы, Республика Казахстан;

²Управление общественного здравоохранения города Алматы, Алматы, Республика Казахстан;

³Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Фетальная хирургия – это операция по вскрытию полости матки, хирургической коррекции аномалий развития плода и возвращению плода в матку для послеоперационного восстановления и продолжения гестационного развития. За последние 45 лет фетальная хирургия стала признанной областью инновационной хирургии. Был достигнут огромный прогресс в понимании естественной истории и патофизиологии заболеваний плода, решении технических задач фетальной хирургии, а также интра- и послеоперационном уходе и мониторинге отделения «мать-плод». Однако успех и широкое применение фетальной хирургии по-прежнему ограничены рядом серьезных нерешенных проблем. Фетальная терапия является логическим продолжением фетальной диагностики. Была выявлена группа заболеваний, которые потенциально могут быть скорректированы при лечении плода, включая нарушение мочеиспускания у плода.

Цель исследования – изучение результатов инвазивных фетоскопических вмешательств и выявление современных подходов к своевременной и эффективной коррекции внутриутробных дефектов развития с целью уменьшения негативных перинатальных и материнских последствий.

Материалы и методы: В литературный обзор включены данные научных статей и рекомендаций, опубликованных в базах PubMed, Cochrane Library, eLibrary, CyberLeninka.ru за последние 10 лет на русском и английском языках.

Результаты: Операция на ребенке до рождения может показаться научной фантастикой, но родовая хирургия становится все более распространенной. Фетоскопическая хирургия позволяет внутриутробно оказывать помощь беременным с многоплодной беременностью с тяжёлыми осложнениями. Проведение фетальной аортальной вальвулопластики способствует прекращению прогрессирования аортального стеноза в середине беременности и снижению развития синдрома гипоплазии левых отделов сердца. Одной из самых захватывающих разработок в области хирургии плода человека стало исследование заживления ран на коже плода без рубцов.

Заключение: Хирургия плода – это новая область, которая быстро развивается, а современные методы антенатальной коррекции способны поменять естественное течение и исход заболевания. Однако некоторые разногласия по-прежнему нуждаются в разрешении. Необходимо разработать стандартизированные инструменты оценки и методы микрозабора крови плода, чтобы обеспечить дальнейшую разработку клинических протоколов. В этой связи изучение опыта ведущих центров является крайне актуальным для специалистов Казахстана.

Ключевые слова: Фетальная хирургия, фетальная терапия, беременность, токолиз, мать, врожденные аномалии.

Для цитирования: Имангалиева Н.М., Нурланова Г.К., Исенова С.Ш., Апселенова М.К., Дадаева Л.Р., Уркенова А.Ш. Современные аспекты внутриутробной коррекции пороков развития плода: обзор литературы. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;1:103-112. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.103-112>

Modern aspects of intrauterine correction of fetus developmental defects: A literature review

*N.M. Imangaliev², G.K. Nurlanova¹, S.SH. Isenova³, M.K. Apselenova¹,
L.R. Dadaeva¹, A.SH. Urkenova¹*

¹Center of Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Department of Public Health of the city of Almaty, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Fetal surgery is an operation to open the uterine cavity, surgically correct fetal abnormalities, and return the fetus to the uterus for postoperative recovery and continuation of gestational development. Over the past 45 years, fetal surgery has become a recognized field of innovative surgery. Huge progress has been made in understanding the natural history and pathophysiology of fetal diseases, solving technical problems of fetal surgery, intra- and postoperative care, and monitoring the mother-fetus separation. However, the success and widespread use of fetal surgery is still limited by several serious unresolved issues. Fetal therapy is a logical continuation of fetal diagnosis. The diseases that could potentially be corrected by treating the fetus include fetal urinary disorders.

The study aimed to review the results of invasive fetoscopic interventions and identify modern approaches to the timely and effective correction of intrauterine developmental defects to reduce negative perinatal and maternal consequences.

Materials and Methods: The literature review included domestic (eLibrary, CyberLeninka.ru) and foreign articles and recommendations (PubMed, Cochrane Library) published in Russian and English over the past 10 years.

Results: Surgery on a baby before birth may seem like science fiction, but prenatal surgery is becoming more common. Fetoscopic surgery allows providing intrauterine care to pregnant women with multiple pregnancies with severe complications. Fetal aortic valvuloplasty can stop the progression of aortic stenosis in mid-pregnancy and reduce the development of hypoplastic left heart syndrome. One of the most exciting developments in human fetal surgery has been the study of wound healing in fetal skin without scarring.

Conclusion: Fetal surgery is a new field that is developing rapidly, and modern methods of antenatal correction can change the natural course and outcome of the disease. However, some differences still need to be resolved. It is necessary to develop standardized assessment tools and fetal blood microsampling methods to ensure further development of clinical protocols. In this regard, the study of the experience of leading centers is extremely relevant for Kazakhstani specialists.

Keywords: Fetal surgery, fetal therapy, pregnancy, tocolysis, mother, congenital anomalies.

How to cite: Imangalieva NM, Nurlanova GK, Isenova SSh, Apselenova MK, Dadaeva LR, Urkenova ASH. Modern aspects of intrauterine correction of fetus developmental defects: A literature review. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;1:103-112. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.103-112>

Ұрақ дамуындағы ақаулықтарды жатырішік түзетудің қазіргі аспектілері: әдебиетке шолу

Н.М. Имангалиева², Г.К. Нурланова¹, С.Ш. Исенова³, М.К. Анселенова¹, Л.Р. Дадаева¹, А.Ш. Урkenова¹

¹Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²Алматы қаласы Қоғамдық денсаулық сақтау департаменті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Ұрықтың хирургиясы-бұл жатыр қуысын ашу, ұрықтың даму ауытқуларын хирургиялық түзету және операциядан кейінгі қалпына келтіру және гестациялық дамуды жалғастыру үшін ұрықты жатырға қайтару операциясы. Соңғы 45 жылда ұрық хирургиясы инновациялық хирургияның танылған саласына айналды. Ұрық ауруларының табиғи тарихы мен патофизиологиясын түсінуде, ұрық хирургиясының техникалық мәселелерін шешуде, сондай - ақ "ана-ұрық" бөлімшесінің интра-және операциядан кейінгі күтімі мен мониторингінде үлкен жетістіктерге қол жеткізілді. Алайда, ұрық хирургиясының жетістігі мен кең қолданылуы әлі де бірқатар шешілмеген мәселелермен шектеледі. Ұрық терапиясы ұрық диагностикасының логикалық жалғасы болып табылады. Ұрықты емдеу кезінде түзетілуі мүмкін аурулар тобы, соның ішінде ұрықтың зәр шығаруының бұзылуы анықталды.

Зерттеудің мақсаты – инвазивті фетоскопиялық араласулардың нәтижелерін зерттеу және теріс перинаталдық және аналық зардаптарды азайту мақсатында жатырішілік даму ақауларын уақтылы және тиімді түзетудің заманауи тәсілдерін анықтау.

Материалдар мен әдістері: Әдеби шолуға отандық (eLibrary, CyberLeninka.ru) және шетелдік мақалалар мен ұсынымдар (PubMed, Cochrane Library) соңғы 10 жылда орыс және ағылшын тілдерінде жарияланған ғылыми мақалалар мен ұсыныстардың деректерін қамтиды.

Нәтижелері: Туылғанға дейін нәрестеге жасалған ота ғылыми фантастика сияқты көрінуі мүмкін, бірақ босанғанға дейінгі хирургия кең таралған. Фетоскопиялық хирургия ауыр асқинулары бар көп жүкті әйелдерде жатырда көмектесе алады. Ұрық аортасының вальвулопластикасын жүргізу жүктіліктің ортасында аорта стенозының дамуын тоқтатуға және сол жақ жүректің гипопластикалық синдромының дамуын азайтуға болады. Адам ұрық хирургиясы саласындағы ең қызықты жаңалықтардың бірі ұрық терісіндегі жараларды тыртықсыз емдеуді зерттеу болды.

Қорытынды: Ұрық хирургиясы-бұл тез дамып келе жатқан жаңа сала, ал антенаталды түзетудің заманауи әдістері аурудың табиғи ағымы мен нәтижесін өзгерте алады. Дегенмен, кейбір келіспеушіліктер әлі де шешуді қажет етеді. Клиникалық хаттамалардың одан әрі дамуын қамтамасыз ету үшін ұрықтың қанын микро қабылдаудың стандартталған бағалау құралдары мен әдістерін әзірлеу қажет. Осы орайда жетекші орталықтардың тәжірибесін зерделеу қазақстандық мамандар үшін өте маңызды.

Түйінді сөздер: ұрық хирургиясы, ұрық терапиясы, жүктілік, токолиз, ана, туа біткен ауытқулар.

Введение: Врожденные аномалии, которые можно устранить внутриутробно, встречаются у небольшого процента доношенных новорожденных, и благодаря достижениям в области методов визуализации, таких как ультразвук, гораздо больше врожденных аномалий диагностируется внутриутробно. Поскольку эти аномалии часто выявляются до родов, хирургические вмешательства на уровне матери и плода стали потенциальным

вариантом лечения некоторых из указанных дефектов. Хотя послеродовое вмешательство является наилучшим при большинстве аномалий развития плода (особенно в свете рисков, связанных с внутриутробными операциями), при некоторых состояниях состояние плода в утробе матери может ухудшиться настолько быстро, что требуется раннее вмешательство, для предотвращения смерти. Остаются существенные вопросы, как о безо-

пасности, так и об эффективности хирургической коррекции состояния плода [1]. В некоторых случаях естественная история этих состояний плохо изучена, что приводит к отсутствию лечения или трудному послеродовому вмешательству. Кроме того, при сравнении внутриутробной и послеродовой хирургии необходимо учитывать безопасность матери, однако существуют ограниченные сравнительные данные. Проблема особенно сложна, поскольку врожденные дефекты относительно распространены в совокупности, отдельные врожденные аномалии встречаются нечасто, что очень затрудняет эффективное исследование.

Фетальная хирургия – это операция по вскрытию полости матки, хирургической коррекции аномалий развития плода в утробе беременных и послеоперационного восстановления и продолжения гестационного развития (рисунок 1) [1, 2].

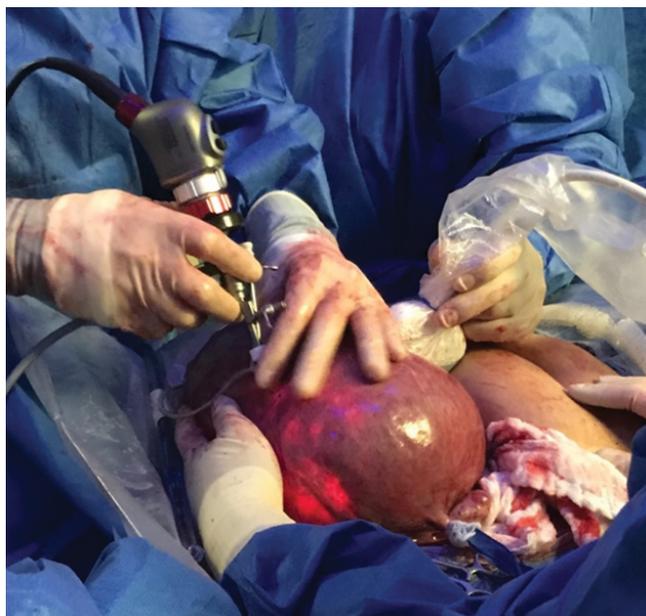


Рисунок 1 – Экспериментальная фетальная хирургия [2]
Figure 1 – Experimental fetal surgery [2]

За последние 45 лет фетальная хирургия стала признанной областью инновационной хирургии. Был достигнут огромный прогресс в понимании естественной истории и патофизиологии заболеваний плода, решении технических задач фетальной хирургии, а также интра- и послеоперационном уходе и мониторинге отделения «мать-плод». Однако успех и широкое применение фетальной хирургии по-прежнему ограничены рядом серьезных нерешенных проблем. Фетальная терапия является логическим продолжением фетальной диагностики. Была выявлена группа заболеваний, которые потенциально могут быть скорректированы при лечении плода, включая нарушение мочеиспускания у плода.

В статье рассматривается практика хирургических вмешательств на органах матери и плода при семи самых частых врожденных аномалиях:

- Крестцово-копчиковая тератома;
- Врожденная диафрагмальная грыжа;
- Поражения грудной клетки: врожденная кистозно-аденоматозная мальформация и бронхолегочная секвестрация;
- Обструктивная уропатия;
- Менингомиелоцеле;
- Синдром переливания крови близнецам;
- Пороки развития сердца.

Состояния, которые могут потребовать операции на плоде:

1. Проблемы, которые вызывают водянку (сердечную недостаточность плода) из-за сдавливания сердца:
 - 1.1. Массивные поражения легких (врожденная кистозно-аденоматозная мальформация (ССАМ) и бронхолегочная секвестрация);
 - 1.2. Опухоль сердца (тератома).
2. Проблемы, которые вызывают водянку, нарушая приток крови:
 - 2.1. Крестцово-копчиковая тератома;
 - 2.2. Сердечный приступ;
 - 2.3. Синдром переливания крови близнецам;
 - 2.4. Синдром двойной обратной артериальной перфузии.
3. Проблемы с дыхательными путями или легкими при рождении:
 - 3.1. Синдром врожденной высокой обструкции дыхательных путей;
 - 3.2. Тератома шейки матки;
 - 3.3. Массивная кистозная гигрома;
4. Проблемы с маленькими легкими (легочная гипоплазия);
 - 4.1. Плевральный выпот;
 - 4.2. Массивные поражения легких;
 - 4.3. Тяжелое маловодие.
5. Проблемы, которые могут привести к необратимому повреждению органов или конечностей:
 - 5.1. Обструкция выходного отверстия мочевого пузыря (ангидрамниоз и гипоплазия легких);
 - 5.2. Синдром околоплодных вод;
 - 5.3. Менингомиелоцеле (расщелина позвоночника).

Пластическая хирургия человеческого плода кажется неправдоподобной, но с недавними достижениями в хирургии плода и феноменом заживления ран плода без рубцов это может однажды стать возможностью. Исправление черепно-лицевых аномалий и других врожденных деформаций внутриутробно, тем самым предотвращая аномальный рост тканей и обезображивание, не оставляя следов операции.

Цель исследования – изучение результатов инвазивных фетоскопических вмешательств и выявление современных подходов к своевременной и эффективной коррекции внутриутробных дефектов развития с целью уменьшения негативных перинатальных и материнских последствий.

Материалы и методы: В литературный обзор включены данные научных статей и рекомендаций, опубликованных в базах PubMed, Cochrane Library, eLibrary, CyberLeninka.ru за последние 10 лет на русском и английском языках. Было найдено 50 статей и рекомендаций, 27 статей были включены в литературный обзор. Все статьи отбирались по нозологии и хирургической коррекции того или иного порока развития плода.

Критерии включения:

- Наличие информированного согласия пациента.
- Беременность.
- Срок беременности (от 16 недель до 26 недель).
- Отсутствие жизнеугрожающих состояний для проведения операций.

Критерии исключения:

- Несоответствие критериям включения, отказ пациента.
- Некорректируемые пороки развития у плода.
- Наличие онкологического заболевания у беременной.
- Радио- или иммунотерапия.
- Лечение низкомолекулярными гепаринами
- Наличие противопоказаний к проведению операций

- ИМТ беременной выше 40.

Результаты: Последнее десятилетие стало свидетелем внедрения и развития хирургии человеческого плода. В Центре лечения плода Калифорнийского университета в Сан-Франциско с помощью ультразвука были пренатально диагностированы опасные для жизни пороки развития, такие как врожденная диафрагмальная грыжа, обструктивная уропатия и кистозно-аденоматозная мальформация легкого. Используя специализированные инструменты и методы мониторинга, хирурги, смогли исправить эти пороки развития у тщательно отобранных пациенток внутриутробно. Успех этих чрезвычайно сложных процедур по-прежнему ограничен проблемами преждевременных родов в пери- и послеоперационном периодах и адекватным ведением послеоперационной интенсивной терапии, как матери, так и плода [2]. Фетальные хирурги уже добились больших успехов благодаря своему раннему опыту. Одной из самых захватывающих разработок в области хирургии плода человека стало исследование заживления ран на коже плода без рубцов. В отличие от тканей взрослого человека, восстановление кожных покровов плода, по-видимому, происходит принципиально иным образом, что приводит к заживлению ран без рубцов. Кожа плода заживает без макроскопических признаков предшествующего повреждения, а дерма демонстрирует высокоорганизованную коллагеновую архитектуру. Этот феномен восстановления кожи плода без рубцов наблюдался у мышей, крыс, кроликов, обезьян, опосумов и человека. Тем не менее, большая часть этой работы была выполнена на модели овцы из-за длительного срока беременности животного, простоты воздействия на плод и манипуляций с ним, а также относительной устойчивости к преждевременным родам. У эмбриональных ягнят послеоперационные раны заживают без образования рубцов на 100-й день беременности, и начинают рубцеваться на 120-й день; срок беременности – 145 дней. Таким образом, существует переходный период, в течение которого плод начинает заживать обычным для взрослого способом, но без восстановления нормального состава волосяных фолликулов и потовых желез.

Различия между заживлением плода и взрослого человека, связанные с внутриутробной средой и относительной гипоксией плода

1. Внутриутробная среда представляет собой амниотическую жидкость с высоким содержанием факторов роста, гиалуроновой кислоты и фибронектина.
2. Околоплодные воды бедны кислородом (pO₂ примерно в 3-4 раза меньше, чем у взрослых).
3. Минимальная острая воспалительная реакция.
4. Недостаток нейтрофилов.
5. Макрофаги, рекрутируемые в рану плода.
6. Высокий уровень гиалуроновой кислоты.
7. Повышенная выработка фибронектина.

К примеру, уровень pO₂ в тканях ягненка в середине беременности составляет примерно 16 мм рт. ст., в то время как в тканях взрослого человека уровень pO₂ колеблется от 45 до 60 мм рт. ст. Внутренние различия также существуют между тканями плода и взрослого человека. Примечательно, что у плодов наблюдается минимальная острая воспалительная реакция с недостаточным количеством нейтрофилов. Кроме того, недавние данные одной из исследовательских групп свидетельствуют о том, что макрофаги рекрутируются в раны плода и экспрессируют несколько типов факторов роста (трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли), которые могут регулировать восстановление тканей. По-видимому, при заживлении ран плода используются другие и, возможно,

более избирательные клеточные механизмы восстановления тканей. Другие факторы, влияющие на восстановление тканей плода по сравнению с взрослыми, включают раневую матрикс плода, богатый гиалуроновой кислотой (основным гликозаминогликаном, который облегчает миграцию клеток), взрывной рост и синтетический потенциал фибробластов плода с организованным отложением коллагена и усиленную выработку фибронектина во время эмбриогенеза.

Модели животных. Для изучения этих проблем было создано несколько моделей пластической хирургии плода на животных. На сегодняшний день почти все модели на животных включали создание и восстановление расщелины губы, которая технически является самым простым врожденным поражением плода, подлежащим восстановлению.

В 1985 году Халлок сыграл новаторскую роль в этой новой области, описав модель заячьей губы плода у мышей, где вызванные дилантином расщелины губ были успешно устранены на 17-й день обычной 19-дневной гестации. Его дальнейшая работа заключалась в восстановлении хирургически расщеченной губы у плода обезьяны-резуса. Ранее была создана модель заячьей губы у эмбриональных кроликов. Как и ожидалось, эмбриональные кролики зажили без гистологических признаков образования рубцов. Модель овцы предоставила ценную информацию о внутриутробном восстановлении расщелины губы (рисунок 2). Многие исследователи говорили о модели восстановления заячьей губы у ягнят, также документирующей заживление заячьей губы без рубцов,



Рисунок 2 – Модель овцы для внутриутробной хирургии [3]

Figure 2 – Sheep model for intrauterine surgery [3]

без вторичной задержки роста средней части лица. Однако самым захватывающим нововведением стало использование эндоскопической технологии. Авторы работы смогли создать и восстановить расщелину губы у эмбриональных ягнят, используя небольшие эндоскопические отверстия вместо обычного большого гистеротомического разреза. Авторы предположили, что эти небольшие разрезы могут позволить провести хирургическое вмешательство на ранних сроках беременности и могут предотвратить послеоперационные трудности, связанные с преждевременными родами, которые до сих пор препятствовали хирургии человеческого плода [2].

Потенциально поддающиеся лечению поражения

Обсудив хирургию плода человека, лабораторные наблюдения за заживлением ран плода без рубцов и различные модели на животных, ученые установили, какие черепно-лицевые аномалии и врожденные деформации могут быть кандидатами на внутриутробное лечение в будущем. Потенциально поддающиеся лечению поражения включают:

1. Заячья губа
2. Расщелина неба
3. Черепно-лицевые расщелины
4. Синдром Тричера-Коллинза
5. Черепно-лицевая микросомия
6. Краниосиностоз с возникающими в результате деформациями черепа
7. Гипер- и гипотелоризм
8. Синдром Пьера-Робена
9. Синдактилия
10. Синдромы околоплодных вод

Заячья губа – наиболее вероятное повреждение, подлежащее восстановлению внутриутробно, поскольку технически операция была бы наименее сложной. Другие более сложные черепно-лицевые аномалии, которые могут быть диагностированы пренатально с помощью ультразвука, включают: расщелину неба; центральные и ацентрические черепно-лицевые расщелины, включая синдром Тричера-Коллинза; черепно-лицевую микросомию; краниосиностоз с возникающими в результате деформациями черепа; орбитальный гипертелоризм и гипотелоризм; и синдром Пьера-Робена. Помимо черепно-лицевых дефектов, синдактилия и синдромы околоплодных вод являются другими врожденными поражениями, которые могли бы быть потенциальными кандидатами на внутриутробное восстановление. Все эти сложные дефекты потребуют разработки надежных моделей на животных, прежде чем рассматривать возможность пренатального восстановления. Изучая естественную историю и патофизиологию развития этих возникающих в результате дефектов, хирурги смогут узнать, когда лучше всего вмешаться. Кроме того, операции при этих более сложных дефектах могут оказаться чрезвычайно сложными по сравнению с исправлением расщелины губы внутриутробно и могут потребовать значительной подготовки, прежде чем их можно будет проводить на людях.

Дородовая хирургия (помощь детям до рождения)

Операция на ребенке до рождения может показаться научной фантастикой, но дородовая хирургия становится все более распространенной в специальных педиатрических программах по всей территории Соединенных Штатов.

С тех пор, как в 1980-х годах впервые была применена пренатальная хирургия, она стала важным способом исправления определенных врожденных дефектов, которые могли бы быть серьезными (а в некоторых случаях и смер-

тельными), если бы дети родились с ними без изменений. Пренатальная хирургия (также называемая хирургией плода или внутриутробным вмешательством) чаще всего применяется для устранения серьезных проблем, которые не терпят отлагательств, таких как определенные пороки сердца, закупорка мочевыводящих путей, непроходимость кишечника и пороки развития дыхательных путей. В частности, большие успехи были достигнуты в исправлении расщелины позвоночника (часто приводящей к инвалидности аномалии позвоночника, при которой две стороны позвоночника не соединяются вместе, оставляя открытую область). Недавнее эпохальное исследование сообщает, что дети с расщелиной позвоночника, перенесшие операцию на плоде, как правило, с большей вероятностью могут ходить, реже имеют серьезные неврологические проблемы и реже нуждаются в шунтировании для оттока мозговой жидкости [4-6].

При открытой операции на плоде мать помещают под общий наркоз и делают эпидуральную анестезию, чтобы помочь контролировать боль. Плоду также дают лекарства по мере необходимости, для контроля боли и предотвращения движений (рисунок 3). Во время операции хирург делает 10-дюймовый разрез в брюшной полости матери и 5-дюймовый разрез в матке с помощью специального устройства, которое помогает контролировать кровотечение и отделение мембраны. Подогретые жидкости непрерывно вводятся в матку, чтобы поддерживать уровень околоплодных вод, безопасный для матери и ребенка. Операция проводится ребенку, пока он еще находится в утробе матери, а затем матка закрывается [8].

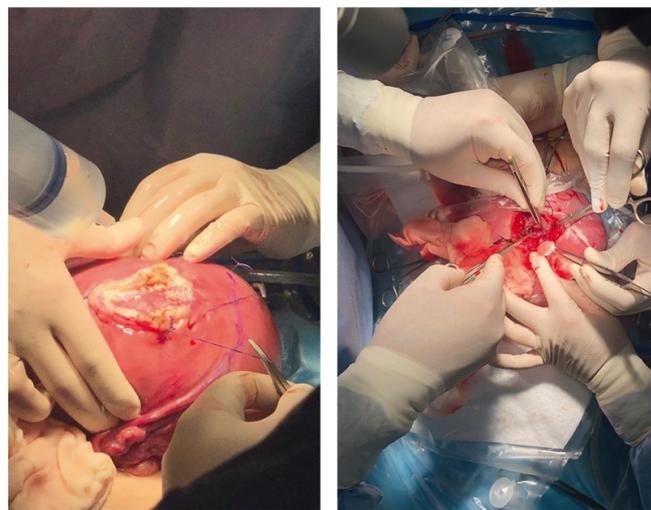


Рисунок 3 – Открытая операция на плоде [7]
Figure 3 – Open surgery on the fetus [7]

После открытой операции врачи требуют, чтобы матери оставались в больнице в течение 4-5 дней или до тех пор, пока не будут исключены какие-либо осложнения. Затем они просят матерей соблюдать модифицированный постельный режим, чтобы снизить риск преждевременных родов до конца беременности (никакого подъема тяжестей, только легкая активность). Если мать приехала из другого города, ее просят остаться в городе на две недели после операции под присмотром специального специалиста. Лекарства также используются в течение оставшейся части беременности, чтобы уменьшить вероятность любых преждевременных родов. Хотя многие

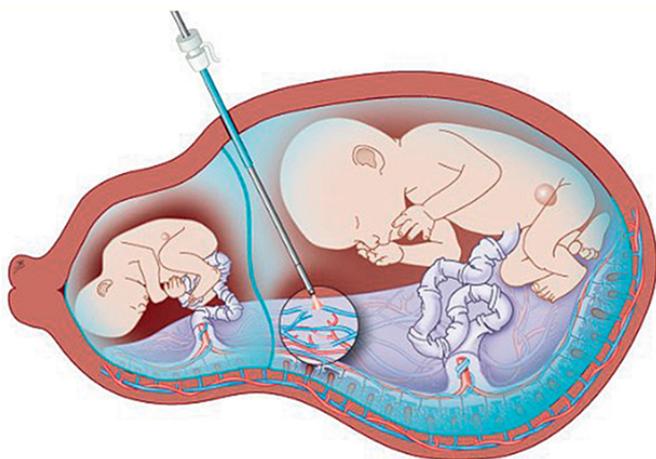


Рисунок 4 – Малоинвазивная фетоскопическая хирургия [9]

Figure 4 – Minimally invasive fetoscopic surgery [9]

матери могут выносить беременность до срока, большинство из них рожают рано, в среднем на 34-35 неделе. Поскольку разрез матки при открытой операции заживает не так хорошо, как при кесаревом сечении, поэтому беременные не могут рожать самостоятельно во время текущей и будущих беременностей. Все будущие роды должны осуществляться путем операции кесарева сечения. Открытая операция на плоде может быть использована при нескольких состояниях:

- Открытая пластика плода при миеломенингоцеле;
- Резекция опухоли грудной клетки или шеи;
- Резекция крестцово-копчиковой тератомы.

При малоинвазивной фетоскопической хирургии хирург делает разрез размером с кончик карандаша и вводит в матку небольшой телескоп, называемый фетоскопом. Фетоскоп позволяет осуществлять телескопический обзор полости матки. Ультразвуковая технология помогает направлять фетоскоп по всей матке (рисунок 4).

Фетоскопическая хирургия гораздо менее инвазивна, чем открытая хирургия плода, что снижает риск преждевременных родов. Матерям во время процедуры дают наркоз, чтобы помочь справиться с болью и тревогой. Плоду также дают лекарства для уменьшения подвижности и предотвращения болей.

Поскольку разрез на матке для фетоскопической операции очень маленький, он хорошо заживает. Матери могут рожать во время текущей и будущих беременностей и могут планировать вагинальные роды. Основываясь на текущих исследованиях, не следует, что фетоскопическая хирургия повлияет на будущие беременности.

Фетоскопическая операция может быть выполнена при нескольких состояниях: Лазерная абляция сосудов плаценты при синдроме трансфузии близнецов, при котором хирург использует лазер, вводимый в матку через фетоскоп, для устранения сообщающихся кровеносных сосудов в плаценте между плодами-близнецами [10]. Лазерная абляция поражений, при которой хирург использует лазер, введенный в матку через фетоскоп, для устранения области, вызывающей осложнения, такие как задний клапан мочеиспускательного канала при закупорке выходного отверстия мочевого пузыря или амниотический тяж, сжимающий конечность.

Некоторые фетальные операции проводятся без разреза матки или использования эндоскопа. Врачи используют ультразвук, чтобы направлять их при выполнении «манипуляций с плодом», таких как установка катетера в мочевой пузырь, брюшную полость или грудную клетку. Наименее инвазивная форма хирургии плода, она не применяется при серьезных состояниях, требующих открытой хирургии [11].

Существующие проблемы и пределы возможностей

В настоящее время пластическая хирургия плода ограничена несколькими проблемами. Прежде всего, хирурги должны продолжать разрабатывать безопасные методы оперативного лечения плодов с опасными для жизни пороками развития. Очевидно, что до тех пор, пока такие операции обычно не будут успешными, слишком рано пытаться оперировать человеческий плод при неопасных для жизни пороках развития, таких как заячья губа или краниосиностоз. На сегодняшний день большая часть экспериментальных работ была сосредоточена на заячьей губе, необходимо значительно больше опыта на животных моделях, чтобы определить, какие другие врожденные аномалии также можно лечить с помощью фетальной хирургии. Заживление ран плода привело к возможности восстановления без рубцов. Следует продолжать пропагандировать осторожность в этой области, но, в то же время, надеяться, что ученые в дальнейшем предоставят как молекулярные ответы, так и модели на животных для объяснения этого захватывающего явления.

Будущее развитие хирургии плода. Какое будущее ждет пластическую хирургию плода? Исходя из проведенного обзора и анализа мировой литературы по пластической хирургии плода, следует, что данная область развивается преимущественно в развитых странах. В будущем, возможно, станет трендом повсеместно. Фетальная кардиохирургия – это новый и развивающийся метод, который позволяет проводить внутриутробное лечение многих врожденных пороков сердца [12]. Младенцы с синдромом гипоплазии левого сердца, составляют не менее 48% неонатальной смертности. Предсердная септопластика плода под ультразвуковым контролем улучшает пренатальную декомпрессию левого предсердия и исход для проведения паллиативной хирургии [13, 14]. Проведение фетальной аортальной вальвулопластики способствует прекращению прогрессирования аортального стеноза в середине беременности и снижению развития синдрома гипоплазии левых отделов сердца [15-17]. Стентирование межпредсердной перегородки у плода возможно без осложнений для матери и позволяет родить более стабильного новорожденного через естественные родовые пути [18].

Врожденная диафрагмальная грыжа – это дефект развития диафрагмы плода, что приводит к попаданию кишечника в грудную полость и развитию гипоплазии легких. С целью коррекции данной патологии проводят внутриутробную окклюзию трахеи плода, что способствует росту легких, улучшению неонатальных исходов [19-21].

Менингомиелоцеле – одна из наиболее часто встречающихся врожденных патологий центральной нервной системы, которая приводит к значительным физическим недостаткам. Зарубежными специалистами были проведены операции по внутриутробной репарации данного порока [22, 23].



Внутриутробная хирургия проводится у двух пациентов – беременной пациентки и плода. Этические критерии концепции плода как пациента настолько же важны для клинических инноваций и исследований в области фетальной хирургии [24]. Внутриутробные манипуляции способствуют не только улучшению перинатальных исходов, но и возможностью материнских осложнений, поэтому для проведения манипуляции необходимы определенные условия для благополучного исхода для матери и снижению возможных осложнений [25]. Материнские осложнения возникают при 6,2% фетоскопических и 20,9% открытых фетальных операций [26, 27].

Обсуждение: Данный литературный обзор повествует о текущем состоянии клинической и экспериментальной инвазивной фетоскопической хирургии плода и предлагает новые возможности безопасного проведения внутриматочных процедур. Обращает на себя внимание заживления ран на коже плода без рубцов. По-видимому, восстановление кожных покровов плода происходит принципиально иным образом. На современном этапе развития медицины появилась возможность проводить первые этапы коррекции врожденных пороков во внутриутробном периоде с целью снижения неблагоприятных перинатальных исходов.

Заключение: Данная статья представляет данные о современных аспектах внутриутробной коррекции пороков развития плода за предыдущие 10 лет и дополнены методами фетальной хирургии в историческом аспекте.

Хирургия плода – это новая область, которая быстро расширяется, а современные методы антенатальной коррекции способны поменять естественное течение и исход заболевания. С каждым годом внутриутробная хирургия стремительно развивается и совершенствуется. Начальным развитием фетальной хирургии в 1970 году был селективный фетотид, который использовали при дискордантных аномалиях развития, в частности при монохориальном многоплодии, когда один из плодов представляет угрозу для другого или создает риск прерывания беременности. M. R. Harrison в 1998 году впервые опубликовал свои положительные результаты фетоскопической трахеальной окклюзии у плодов человека с помощью интратрахеального заполняемого пеной разрывающегося баллона. Постепенно развитие фетальной

хирургии прогрессировало и в настоящее время во всему миру проводят множество внутриутробных операций при семи таких серьезных патологиях плода, как крестцово-копчиковая тератома, врожденная диафрагмальная грыжа, врожденная кистозно-аденоматозная мальформация и бронхолегочная секвестрация, обструктивная уропатия, менингомиелоцеле, синдром переливания крови близнецам, пороки развития сердца у плода. Это быстро развивающаяся область, и некоторые разногласия все еще нуждаются в разрешении.

Развитие фетальной хирургии позволит во время беременности внутриутробно оказывать помощь на раннем этапе, в первую очередь беременным с многоплодной беременностью, и избежать перинатальной смертности при грозном осложнении – фето-фетальном синдроме – путем проведения фетоскопической лазерной абляции, фетоскопической окклюзии и коагуляции сосудов анастомозов плаценты. Необходимо разработать стандартизированные инструменты оценки и методы микрозабора крови плода, чтобы обеспечить дальнейшую разработку клинических протоколов.

Вопросы, касающиеся внутриутробного стресса и оптимальной дозировки лекарств для плода, остаются открытыми. В соответствии с тенденцией у взрослых, малоинвазивная хирургия врожденных пороков сердца у новорожденных уже стала важной областью интересов. Выполнение хирургических вмешательств во время беременности может иметь положительное влияние, как на дальнейшее развитие плода, так и на результаты последующих оперативных вмешательств. В этой связи изучение опыта ведущих центров является крайне актуальным для специалистов нашей страны.

Получено/Received/Жіберілді: 15.05.2023

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 10.03.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Oliver JD, Jia S, Halpern LR, Graham EM, Turner EC, Colombo JS, Grainger DW, D'Souza RN. Innovative Molecular and Cellular Therapeutics in Cleft Palate Tissue Engineering. *Tissue Eng Part B Rev.* 2021;27(3):215-237.
<https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.018>
2. Gimenez A, Kopkin R, Chang DK, Belfort M, Reece EM. Advances in Fetal Surgery: Current and Future Relevance in Plastic Surgery. *Semin Plast Surg.* 2019;33(3):204-212.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1693431>
3. Karamlou T, Giraud GD, McKeogh D, Jonker SS, Shen I, Ungerleider RM, Thornburg KL. Right ventricular remodeling in response to volume overload in fetal sheep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(5):H985-H991.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00439.2018>
4. Graf K, Kohl T, Neubauer BA, Dey F, Faas D, Wanis FA, Reinges MH, Uhl E, Kolodziej MA. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part III: neurosurgical intervention in the first postnatal year. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):158-161.
<https://doi.org/10.1002/uog.14937>
5. Башмакова Н.В., Косовцова Н.В. Фетальная хирургия: достижения и проблемы // *Доктор.Ру.* 2017;13(142):31-36. Bashmakova NV, Kosovcova NV. Fetal surgery: achievements and problems. *Doktor.Ru.* 2017;13(142):31-36. (in Russ.).
<https://journaldoctor.ru/upload/iblock/3b3/5-2017-13-14.pdf>
6. Miller JL, Groves ML, Baschat AA. Fetoscopic spina bifida repair. *Minerva Ginecol.* 2019;71(2):163-170.
<https://doi.org/10.23736/S0026-4784.18.04355-1>
7. Костюков К.В., Гладкова К.А., Сакало В.А., Шмаков Р.Г., Тетруашвили Н.К., Гус А.И. Медицина плода: обзор литературы и опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. *Доктор.Ру.* 2019;11(166):35-43. Kostjukov KV, Gladkova KA, Sakalo VA, Shmakov RG, Tetrushvili NK, Gus AI. Fetal medicine: A literature review and experience of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. *Doktor.Ru.* 2019;11(166):35-43. (in Russ.).
<https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-35-43>
8. Quintero R.A., Chmait R.H., Kontopoulos E.V. Laser treatment of twin-twin transfusion syndrome: what do the data really show? *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(2):157-158.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.03.018>
9. Чернов А. Хирургия плода. Александр Чернов о металлических вмешательствах, которые спасают жизни и улучшают прогноз. *Катрен Стиль.* 2015;139. Chernov A. Fetal surgery. Alexander Chernov about metal interventions that save lives and improve the prognosis. *Katren Stil'.* 2015;139. (in Russ.).
https://www.katrenstyle.ru/spotlight/hirurgiya_ploda
10. Chmait RH, Monson MA, Pham HQ, Chu JK, Speybroeck A, Chon AH, Kontopoulos EV, Quintero RA. Percutaneous mini laparotomy fetoscopic repair of open spina bifida: a novel surgical technique. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(3):375-383.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.032>
11. Vergote S, Lewi L, Gheysen W, De Catte L, Devlieger R, Deprest J. Subsequent fertility, pregnancy, and gynecologic outcomes after fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome compared with normal monochorionic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(4):447.e1-447.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.013>
12. Evans LL, Harrison MR. Modern fetal surgery—a historical review of the happenings that shaped modern fetal surgery and its practices. *Transl Pediatr.* 2021;10(5):1401-1417.
<https://doi.org/10.21037/tp-20-114>
13. Friedman KG, Tworetzky W. Fetal cardiac interventions: Where do we stand? *Arch Cardiovasc Dis.* 2020;113(2):121-128.
<https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.06.007>
14. Marshall AC, Der Velde ME, Tworetzky W, Gomez CA, Wilkins-Haug L, Benson CB, Jennings RW, Lock JE. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum. *Circulation.* 2004;110(3):253-258.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000135471.17922.17>
15. Schidlow DN, Tworetzky W, Wilkins-Haug LE. Percutaneous fetal cardiac interventions for structural heart disease. *Am J Perinatol.* 2014;31(7):629-636.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1383884>
16. Friedman KG, Sleeper LA, Freud LR, Marshall AC, Godfrey ME, Drogosz M, Lafranchi T, Benson CB, Wilkins-Haug LE, Tworetzky W. Improved technical success, postnatal outcome and refined predictors of outcome for fetal aortic valvuloplasty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):212-220.
<https://doi.org/10.1002/uog.17530>
17. Pickard SS, Wong JB, Bucholz EM, Newburger JW, Tworetzky W, Lafranchi T, Benson CB, Wilkins-Haug LE, Porras D, Callahan R, Friedman KG. Fetal Aortic Valvuloplasty for Evolving Hypoplastic Left Heart Syndrome: A Decision Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(4):e006127.
<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006127>
18. Guseh SH, Friedman KG, Wilkins-Haug LE. Fetal cardiac intervention – Perspectives from a single center. *Prenat Diagn.* 2020;40(4):415-423.
<https://doi.org/10.1002/pd.5631>



19. Yuan SM, Humuruola G. Fetal cardiac interventions: clinical and experimental research. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2016;12(2):99-107.
<https://doi.org/10.5114/aic.2016.59359>
20. Grivell RM, Andersen Ch, Dodd JM. Prenatal interventions for congenital diaphragmatic hernia for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD008925.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008925.pub2>
21. Perrone EE, Deprest JA. Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: a narrative review of the history, current practice, and future directions. *Transl Pediatr*. 2021;10(5):1448-1460.
<https://doi.org/10.21037/tp-20-130>
22. Kosinski P, Wielgos M. Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management: A literature review. *Ginekolog Pol*. 2017;88(1):24-30.
<https://doi.org/10.5603/GPa.2017.0005>
23. Meller C, Covini D, Aiello H, Izbizky G, Portillo Medina S, Otano L. Update on prenatal diagnosis and fetal surgery for myelomeningocele. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(3):e215-e228.
<https://doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e215>
24. Pedreira DA, Zanon N, Nishikuni K, Moreira de Sá RA, Acacio GL, Chmait RH, Kontopoulos EV, Quintero RA. Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):111.e1-111.e11.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.065>
25. Chervenak FA, McCullough LB. The ethics of maternal-fetal surgery. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;23:64-67.
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.09.008>
26. Rebizant B, Kolenik A, Grzyb A, Chaberek K, Sękowska A, Witwicki J, Szymkiewicz-Dangel J, Dębska M. Fetal Cardiac Interventions-Are They Safe for the Mothers? *J Clin Med*. 2021;10(4):851.
<https://doi.org/10.3390/jcm10040851>
27. Sacco A, Der Veeken L, Bagshaw E, Ferguson C, Mieghem T, David AL, Deprest J. Maternal complications following open and fetoscopic fetal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Renat Diagn*. 2019;39(4):251-268.
<https://doi.org/10.1002/pd.5421>

Информация об авторах:

Имангалиева Н.М. – магистр здравоохранения, зам. начальника Управления общественного здравоохранения г. Алматы, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272288003, e-mail: imangalieva.n@dzalmaty.kz, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7444-6043>;

Нурланова Г.К. – директор, Центр перинатологии и детской кардиохирургии, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013203171, e-mail: perinatal_cardio@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1062-7275>;

Исенова С.Ш. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Казахский Национальный Университет им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77051727500, e-mail: sienova10@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1869-746X>;

Апселенова М.К. (корреспондирующий автор) – магистр здравоохранения, врач акушер-гинеколог, Центр перинатологии и детской кардиохирургии, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77076378081, e-mail: dos-mad@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7760-300X>;

Дадаева Л.Р. – магистр здравоохранения, врач акушер-гинеколог, Центр перинатологии и детской кардиохирургии, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77076378081, e-mail: laura_19@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9533-3169>;

Урkenова А.Ш. – врач акушер-гинеколог, врач УЗИ, Центр перинатологии и детской кардиохирургии, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77076378081, e-mail: Anel.urkenova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9688-562X>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Нурланова Г.К., Имангалиева Н.М., Апселенова М.К., Исенова С.Ш.

Проведение исследования – Апселенова М.К., Дадаева Л.Р., Урkenова А.Ш.

Валидация результатов – Исенова С.Ш., Апселенова М.К., Дадаева Л.Р., Урkenова А.Ш.

Написание черновика рукописи – Апселенова М.К., Дадаева Л.Р., Бижанова М.О., Урkenова А.Ш.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

N.M. Imangalieva – Master of Public Health, Deputy Head, Department of Public Health of the city of Almaty, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77272288003, e-mail: imangalieva.n@dzalmaty.kz, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7444-6043>;

G.K. Nurlanova – Director of the Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77013203171, e-mail: perinatal_cardio@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1062-7275>;

S.Sh. Isenova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Asfendiyarov Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77051727500, e-mail: sienova10@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1869-746X>;

M.K. Apselena (corresponding author) – Master of Public Health, Obstetrician-Gynecologist, Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77076378081, e-mail: dos-mad@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7760-300X>;

L.R. Dadaeva – Master of Public Health, Obstetrician-Gynecologist, Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77076378081, e-mail: laura_19@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9533-3169>;

A.Sh. Urkenova – Obstetrician-Gynecologist, Ultrasound Doctor, Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77076378081, e-mail: Anel.urkenova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9688-562X>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – G.K. Nurlanova, N.M. Imangalieva, M.K. Apselena, S.Sh. Isenova

Investigation – M.K. Apselena, L.R. Dadaeva, A.Sh. Urkenova

Validation – S.Sh. Isenova, M.K. Apselena, L.R. Dadaeva, A.Sh. Urkenova

Writing – Original Draft Preparation – M.K. Apselena, L.R. Dadaeva, M.O. Bizhanova, A.Sh. Urkenova

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.