

# Способ герметизации ятрогенных повреждений плодных оболочек при проведении фетальных хирургических вмешательств

М.Г.Шнейдерман<sup>✉</sup>, Т.Х.Фатхудинов, Н.К.Тетруашвили, К.В.Костюков, В.А.Сакало, И.В.Арутюнян, К.А.Гладкова, Р.Г.Шмаков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В статье представлен новый метод лечения ятрогенного повреждения плодных оболочек при фетоскопических вмешательствах. Поскольку хирургическое лечение во время беременности связано с применением троакара и пункцией амниотического пузыря плода, то наиболее частым осложнением этой процедуры являются преждевременное излитие околоплодных вод и прерывание беременности (28–67%). Новый метод лечения основан на использовании методики безопасной и эффективной герметизации плодных оболочек при фетоскопии, что позволит уменьшить частоту ятрогенных осложнений. В ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И.Кулакова» разработана методика и созданы основные компоненты для герметизации плодных оболочек: тканевый герметик из компонентов крови матери – плазма, обогащенная тромбоцитами, которую возможно вводить инъекционно в область дефекта плодного пузыря в виде геля, и амниотический катетер, обеспечивающий эффективную герметизацию троакарного отверстия с внутренней и наружной поверхности плодных оболочек. Нами описаны результаты лабораторного эксперимента на животных, обсуждены эффективность нового метода лечения и возможность его практического применения.

**Ключевые слова:** фетоскопия, фетальная хирургия, диафрагмальная грыжа, фето-фетальный трансфузионный синдром, преждевременный разрыв плодных оболочек, тканевый герметик, плазма, обогащенная тромбоцитами, амниотический катетер.

<sup>✉</sup>innamike@lmi.net

**Для цитирования:** Шнейдерман М.Г., Фатхудинов Т.Х., Тетруашвили Н.К. и др. Способ герметизации ятрогенных повреждений плодных оболочек при проведении фетальных хирургических вмешательств. Гинекология. 2018; 20 (1): 84–87. DOI: 10.26442/2079-5696\_20.1.84-87

## The method of hermetic sealing of iatrogenic damage of fetal membranes during fetal surgical interventions

M.G.Shneyderman<sup>✉</sup>, T.Kh.Fatkhudinov, N.K.Tetruashvili, K.V.Kostyukov, V.A.Sakalo, I.V.Arutyunyan, K.A.Gladkova, R.G.Shmakov

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The article presents a new method for treating iatrogenic damage to membranes in fetoscopic interventions. Since surgical treatment during pregnancy is associated with the use of trocar and amniotic fetal puncture, the most frequent complication of this procedure is premature discharge of amniotic fluid and abortion (28–67%). The new method of treatment is based on the use of the technique of safe and effective hermetic sealing of fetal membranes in fetoscopy, which will reduce the frequency of iatrogenic complications. The Ministry of Health of the Russian Federation has developed a method and created the main components for hermetic sealing of membranes: a tissue sealant from the blood components of the mother – a plasma enriched with platelets, which can be injected into the area of the defect of the fetal bladder in the form of a gel and an amniotic catheter providing effective sealing of the trocar hole from the inner and outer surfaces of the membranes. We described the results of a laboratory experiment on animals, discussed the effectiveness of a new method of treatment and the possibility of its practical application.

**Key words:** fetoscopy, fetal surgery, diaphragmatic hernia, feto-fetal transfusion syndrome, premature rupture of membranes, tissue sealant, plasma enriched with platelets, amniotic catheter.

<sup>✉</sup>innamike@lmi.net

**For citation:** Shneyderman M.G., Fatkhudinov T.Kh., Tetruashvili N.K. et al. The method of hermetic sealing of iatrogenic damage of fetal membranes during fetal surgical interventions. Gynecology. 2018; 20 (1): 84–87. DOI: 10.26442/2079-5696\_20.1.84-87

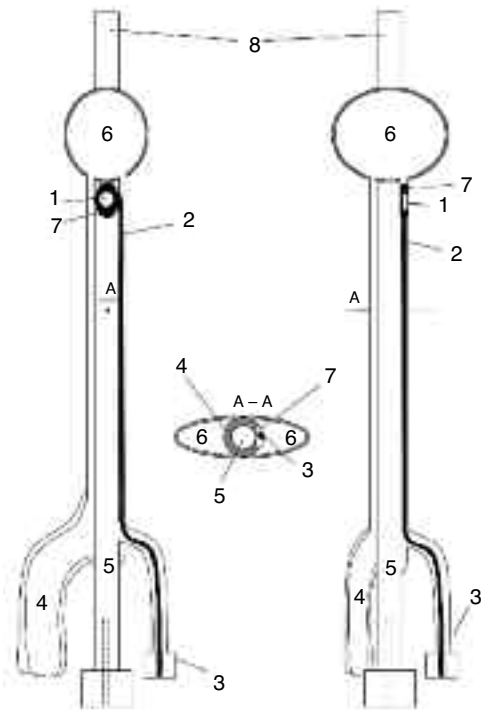
Фетальная хирургия – новая высокотехнологичная область хирургии, которая позволяет выполнять антенатальную коррекцию патологических состояний плода во время беременности. Фетоскопический метод при этом является самым доступным и безопасным по сравнению с открытым доступом. Применение фетальной хирургии в нашей стране в настоящее время ограничено по множеству причин. Основным препятствующим фактором является частота осложнений, связанных с преждевременным разрывом плодных оболочек, развитием преждевременных родов с неблагоприятными перинатальными исходами. В данной статье описана методика безопасной и эффективной герметизации плодных оболочек при фетоскопии, которая позволяет уменьшить частоту ятрогенных осложнений и расширить показания к фетальным хирургическим операциям. Проведенное исследование будет способствовать повышению безопасности проводимых процедур и улучшению перинатальных исходов.

Настоящее исследование направлено на решение проблемы ятрогенного разрыва околоплодных оболочек при фетоскопических вмешательствах, частота встречаемости которого достигает 28–67% [1]. Это во многом ограничивает развитие фетальной хирургии, которая яв-

ляется эффективным способом коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС), синдрома обратной артериальной перфузии, диафрагмальной грыжи, обструкций мочевыводящих путей, крестцово-копчиковой тератомы и других патологий. Причинами излития околоплодных вод являются не только хирургическое воздействие, но и особенности гистологического строения тканей амниотической оболочки: весьма бедно кровоснабжаемая ткань, низкая плотность клеток, высокая экспрессия матриксных металлопротеиназ 9 и 11, низкая регенераторная способность ткани. Все это приводит к длительному сохранению дефекта амниотической оболочки, истечению околоплодных вод между оболочками, что ведет к их расслоению и дальнейшему разрыву. На сегодняшний день не существует эффективного метода закрытия такого дефекта в связи с технической сложностью/невозможностью ушивания дефекта, его тампонады или локальной аппликации биологического клея.

В современной литературе мы встретили небольшое количество исследований по разработке методов герметизации плодных оболочек. Как правило, в клинических исследованиях для герметизации применяют хорошо и давно изученные компоненты крови матери (криопреципитат, плазму, тромбоциты), которые вводят в амниотическую по-

Рис. 1. Примеры конструктивного выполнения амниотического катетера в разных проекциях.



Примечание: 1 – отверстие для введения биологического герметика; 2 – канал подачи препаратов; 3 – внутренний воздуховод с каналом для подачи препаратов; 4 – дополнительный воздуховод для раздувания манжетки; 5 – центральный канал катетера для дополнительной подачи биологического герметика; 6 – зона надува манжетки-баллончика; 7 – зона врезки в основной канал, где расположено отверстие для подачи препаратов; 8 – проксимальное отверстие катетера.

лость, рассчитывая на то, что эти компоненты адгезируют к поверхности дефекта [2]. В некоторых клиниках применяют методику amniopatch (амниозаплата), которая относительно хорошо зарекомендовала себя и заключается в последовательном введении в полость амниона достаточно больших объемов (до 150 мл) тромбоцитарной массы и плазмы крови [3]. Тромбоциты при этом должны адгезировать на поверхность дефекта, дегранулироваться и активировать полимеризацию фибриногена с образованием «белого тромба» в области дефекта. Данная методика опасна тем, что требует введения большого объема тромбоцитарного концентрата, а при дегрануляции тромбоцитов высвобождается большое количество серотонина, что может вызывать острую брадикардию плода. Поэтому данную методику применяют для лечения, а не для профилактики преждевременного разрыва плодных оболочек.

В экспериментах на лабораторных животных применялась тампонада путем лазерной коагуляции дефекта. При этом использовали синтетические и биологические материалы. В качестве биологического компонента применялась аллогенная децеллюляризованная амниотическая оболочка [2, 4, 5]. Однако эти экспериментальные разработки, проведенные в моделях на животных, не осуществлялись в клинической практике и оставались недоступны для использования в клиниках, занимающихся проведением фетальных операций. Для решения проблемы в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» разработана методика локальной герметизации ятрогенного дефекта плодных оболочек, которая представлена двумя основными компонентами:

- 1) безопасным и эффективным тканевым герметиком, который будет не только приводить к закрытию дефекта, но и обеспечивать регенерацию за счет собственной новообразованной соединительной ткани;
- 2) амниотическим катетером, позволяющим локально герметизировать троакарное отверстие и безопасно удалить катетер из амниотической полости.

Герметик представлен плазмой, обогащенной тромбоцитами с концентрацией тромбоцитов более 1 млн/мкл и активаторами – тромбин + кальций. Методика получения компонентов герметика заключается в следующем: эксфузия цельной крови 400–450 мл; мягкое центрифугирование цельной крови; фракционирование крови на эритроциты и обогащенную плазму; второе жесткое центрифугирование для получения тромбоцитарного концентрата – 50 мл обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) с  $1,1-1,4 \times 10^9$  тромбоцитов в 1 мл. В дальнейшем проводится хранение в тромбоцитарной камере с температурой 22–24°C в течение 5 сут. Главными достоинствами разработанного герметика являются: состав – содержит только компоненты аутокрови; высокая концентрация тромбоцитов; высокая концентрация факторов роста. Разработанная методика апробирована в эксперименте на эксплантате амниотической оболочки *in vitro*, крысах и экспериментальной модели ятрогенного разрыва плодных оболочек при фетоскопии беременной овцы.

Большинство врожденных пороков развития плода при отсутствии лечения во время беременности могут привести к значительному увеличению перинатальной заболеваемости и смертности. Такие заболевания и состояния, как врожденная диафрагмальная грыжа, клапан уретры, спинномозговая грыжа, крестцово-копчиковая тератома, осложнения монохориальной многоплодной беременности (ФФТС, синдром обратной артериальной трансфузии), требуют оперативного лечения на ранних этапах беременности [6]. Впервые «открытое» оперативное вмешательство на плоде было выполнено более 30 лет назад Майклом Харрисоном и соавт. [7]. В настоящее время практически все оперативные внутриматочные вмешательства во время беременности могут выполняться эндоскопическим доступом. Фетоскопический доступ является малоинвазивным и малотравматичным, что позволяет использовать его для большинства внутриутробных операций.

По разработанной нами методике основными компонентами для производства герметизации ятрогенного разрыва плодных оболочек являются биологический герметик и амниотический катетер, с помощью которого производится процедура герметизации. Существует большое количество разнообразных катетеров, применяемых в разных областях медицины, которые различаются по материалу изготовления, физико-химическим свойствам для возможности временного и постоянного применения в зависимости от клинической ситуации и целому ряду других факторов.

В настоящее время различают эластичные и ригидные катетеры. Первые обычно изготовлены из пластика или силикона, они могут содержать напыление, препятствующее бактериальной адгезии. Силикон – один из самых широко используемых и исследованных материалов для изготовления катетеров, который отличает ряд моментов: максимальная биосовместимость, химическая инертность, низкое поверхностное натяжение, химическая и термическая стабильность, наличие гидрофобных свойств. Силикон не вызывает местных реакций и не провоцирует отложение в просвете катетера солей. Это термореактивный материал, способный выдерживать термическую обработку температурой до 230°C. Также используются катетеры из латекса (сок каучукового дерева), стабилизированного путем вулканизации (натуральный латекс) или эмульсионной полимеризации (синтетический латекс). В состав латекса входят протеины, липиды, неорганические соли, именно наличие первых в составе латекса провоцирует развитие аллергии при использовании его материалов. С целью избегания аллергических реакций современные катетеры из латекса покрыты силиконом. Используются катетеры из поливинилхлорида, которые обладают химической стабильностью и инертностью. Поливинилхлорид является рентгенконтрастным материалом. Редко применяются металлические катетеры из латуни.

По составу катетеры бывают мягкие – резиновые и полимерные; полужесткие – эластические; жесткие – металлические. По количеству каналов в теле катетера – одноканальные, двухканальные, трехканальные.

Недостатком известных катетеров в их современном исполнении при применении в фетальной хирургии является

Рис. 2. Амниотический катетер в троакаре.

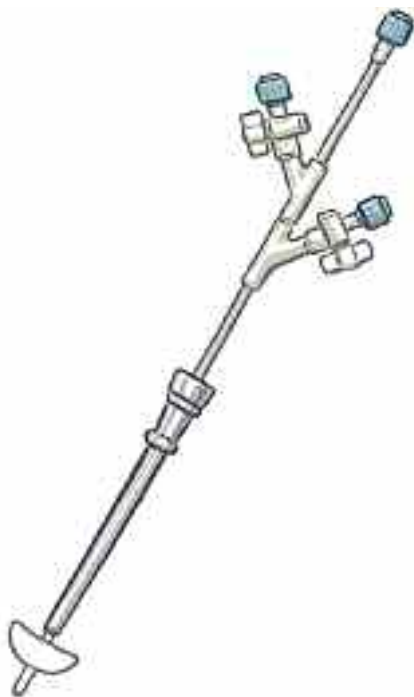


Рис. 4. Показан этап раздувания баллончика через воздушный канал амниотического катетера и прижатия манжеты баллончика к плодной оболочке.

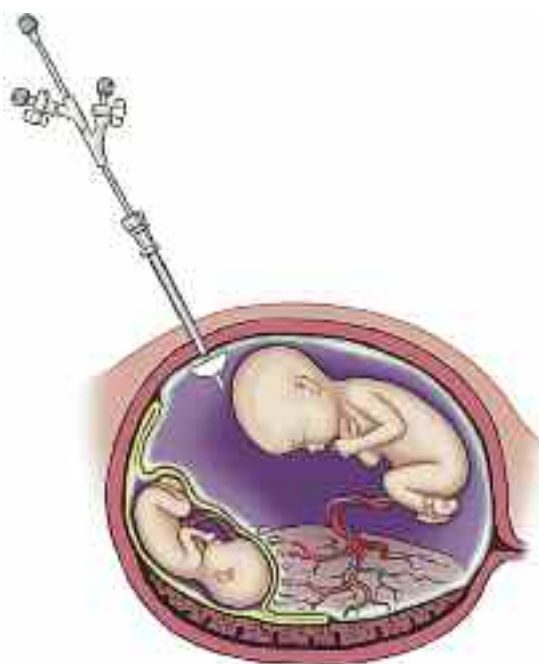
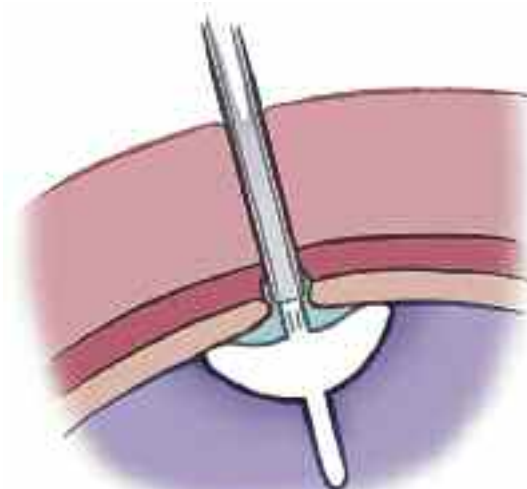


Рис. 3. Этап операции на примере хирургического лечения ФФТС при монохориальной двойне, момент введения амниотического катетера через троакар.



Рис. 5. Этап введения биологического герметика и герметизации троакарного отверстия со стороны амниотической полости.



невозможность герметизации ятрогенных разрывов плодных оболочек.

В результате многочисленных экспериментов в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» был создан катетер (рис. 1, 2), который препятствует отслойке плодных оболочек и вытеканию амниотической жидкости, что позволяет снизить риск прерывания беременности и обеспечить возможность безопасного хирургического лечения, повышая выживаемость плода при различных патологиях, требующих экстренного проведения фетальных хирургических вмешательств.

Новая модель амниотического катетера имеет несколько каналов со стороны проксимального конца, через два из

которых вводят герметические препараты, а третий используют для раздувания манжеты-баллончика округлой или полулунной формы. Отверстие для вывода препаратов из одного канала располагается под раздувающейся манжетой, второе отверстие для вывода герметика находится в проксимальном конце катетера. После проведения фетальной операции в амниотическую полость через троакар вводят катетер (рис. 3), который располагают так, чтобы стенка раздутой манжеты баллончика упиралась в стенку плодной оболочки (рис. 4), после чего через отверстие для вывода препаратов подают биологический герметик (рис. 5), затем выпускают воздух из баллончика и, постепенно извлекая катетер, добавляют биологический герметик из проксимального отверстия катетера (рис. 6), полностью герметизируя троакальное отверстие (рис. 7).

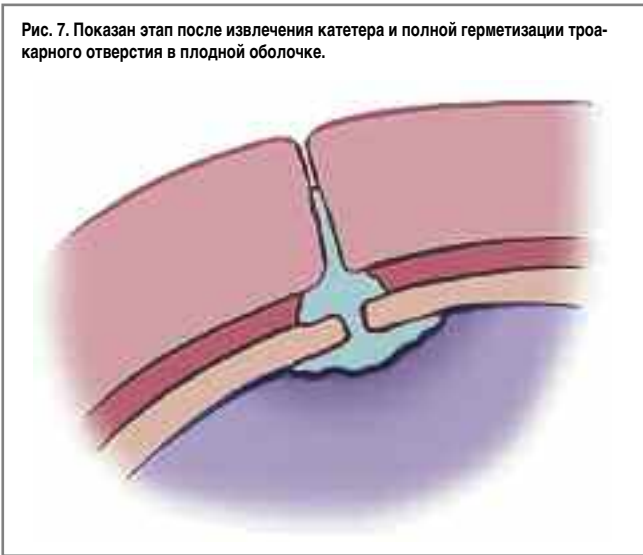
На представленных ниже рисунках показаны этапы герметизации плодных оболочек с использованием амниотического катетера и биологического герметика.

В связи с расширением возможностей антенатальной хирургии одной из важнейших задач современного аку-

Рис. 6. Показан этап герметизации с наружной стороны плодной оболочки.



Рис. 7. Показан этап после извлечения катетера и полной герметизации троакарного отверстия в плодной оболочке.



шерства является разработка новых методов профилактики возникновения постоперационных осложнений. Нами разработан современный и безопасный метод герметизации троакарного отверстия амниотических оболочек, позволяющий снизить частоту возникновения ятроген-

ного преждевременного излития околоплодных вод. Перспективным является продолжение научных исследований в этой области для уменьшения перинатальных рисков и дальнейшего развития фетальных хирургических вмешательств.

**Литература/References**

1. Beck V, Pexsters A, Gucciardo L et al. The use of endoscopy in fetal medicine. *Gynecol Surg* 2010; 7: 113–25.
2. Devlieger R, Millar LK, Bryant-Greenwood G et al. Deprest Fetal membrane healing after spontaneous and iatrogenic membrane rupture: A review of current evidence *American J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1512–20.
3. Deprest J, Emonds MP, Richter J et al. Amniopatch for iatrogenic rupture of the fetal membranes. *Prenat Diagn* 2011; 31 (7): 661–6. DOI: 10.1002/pd.2780.
4. Mann LK, Papanana R, Moise KJ et al. Fetal membrane patch and biomimetic adhesive coacervates as a sealant for fetoscopic defects. *Acta Biomaterialia* 2012; 8: 2160–5.
5. Liekens D, Lewi L, Jani J et al. Deprest Enrichment of collagen plugs with platelets and amniotic fluid cells increases cell proliferation in sealed iatrogenic membrane defects in the foetal rabbit model. *J Prenat Diagn* 2008; 28 (6): 503–7. DOI: 10.1002/pd.2010
6. Farmer D. Fetal surgery. *BMJ* 2003; 326: 461–2.
7. Harrison MR, Golbus MS, Filly RA et al. Fetal surgery for congenital hydronephrosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 591–3B.
8. Harrison MR. Surgically correctable fetal disease. *Am J Surg* 2000; 180: 335–42.
9. Шнейдерман МГ, Фатхудинов ТХ, Костюков КВ. и др. Разработка способа герметизации ятрогенных разрывов плодных оболочек в процессе проведения фетальных операций. Материалы XXX Юбилейного международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». Москва, 6–9 июня 2017 г.; с. 169–70. / *Sbneiderman M.G., Fatkhudinov T.Kh., Kostjukov K.V. i dr. Razrabotka sposoba germetizatsii iatrogennykh razryvov plodnykh obolochek v protsesse provedeniia fetal'nykh operatsii. Materialy KhKhKh Iubilejnogo mezhdunarodnogo kongressa s kursom endoskopii «Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanii». Moskva, 6–9 iunija 2017 g.; s. 169–70. [in Russian]*
10. Шнейдерман МГ, Фатхудинов ТХ, Костюков КВ. и др. Перинатальная медицина – от истоков к современности. Тр. научно-практич. конференции, посвященной 140-летию ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, 13–14 октября 2017 г. / *Sbneiderman M.G., Fatkhudinov T.Kh., Kostjukov K.V. i dr. «Perinatalnaia meditsina – ot istokov k sovremennosti». Tr. nauchno-praktich. konferentsii, posviashchennoi 140-letiiu FGBU «NII OMM» Minzdrava Rossii, 13–14 oktiabria 2017 g.[in Russian]*
11. Schneiderman M, Kostyukov K, Fatkhudinov T et al. A New Method for Preventing the Iatrogenic Breaks of Fetal Membrane and Amniotic Fluid Disposal in Fetal Surgery and a New Amniotic Catheter Model for its Implementation. 10th American Pediatrics Healthcare Congress, September 20–22, 2017, Toronto, Canada.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Шнейдерман Михаил Григорьевич** – канд. мед. наук, акушер-гинеколог отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: innamike@lmi.net

**Фатхудинов Тимур Хайсмудинович** – д-р мед. наук, доц., зав. лаб. регенеративной медицины ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: tfat@yandex.ru

**Тетраушвили Нана Каргосовна** – д-р мед. наук, зав. 2-м акушерским отд-нием патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: tetrauly@mail.ru

**Костюков Кирилл Витальевич** – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики отд-ния ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: kostyukov\_k@yahoo.com

**Сакало Виктория Анатольевна** – аспирант ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: v\_sakalo@oparina4.ru

**Арутюнян Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: tfat@yandex.ru

**Гладкова Кристина Александровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: k\_gladkova@oparina4.ru

**Шмаков Роман Георгиевич** – д-р мед. наук, глав. врач ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: mdshmakov@mail.ru, r\_shmakov@oparina4.ru