

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Monochorioninių dvynių specifinės komplikacijos  
Monochorionic Twins Specific Complications**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Jekaterina Baglajeva** VI kursas, 1 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos  
instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika**

Darbo vadovas

Asist. dr. Jelena Voločovič  
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė  
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-12

Studento elektroninio pašto adresas

jekaterina.baglajeva@mf.stud.vu.lt

## SANTRAUKA

Monochorioninių dvynių placenta turi unikalią kraujagyslių architektūrą, kuomet placentoje susidaro kraujagyslinės anastomozės, jungiančios abiejų dvynių kraujotaką. Placentos anastomozės būna trijų tipų: arterio-arterinės, veno-veninės ir arterioveninės. Išbalansuota kraujotaka per placentos kraujagyslines jungtis gali sąlygoti tik monochorioniniam nėštumui būdingų specifinių komplikacijų išsivystymą – dvynių transfuzijos sindromą, dvynių anemijos policitemijos sindromą, dvynių grįžtamąją arterinę perfuziją. Pirmame nėštumo trečdalyje vaisiaus skaičiaus ir chorioniškumo nustatymas būtinas siekiant antenataliniu periodu nepraleisti šių specifinių komplikacijų išsivystymo. Dvynių transfuzijos sindromas išsivysto dėl patologinės kraujo tėkmės per arteriovenines anastomozes. Dėl to dvyniui donorui pasireiškia oligohidramnionas, o dvyniui recipientui – polihidramnionas. Dvynių anemijos policitemijos sindromas išsivysto savaime arba kaip komplikacija po intervencinio dvynių transfuzijos sindromo gydymo. Esant dvynių anemijos policitemijos sindromui, dvyniui donorui stebima anemija, dvyniui recipientui – policitemija. Diagnostika remiasi ultragarsinio tyrimo metu išmatuojamu vidurinės smegenų arterijos maksimalaus kraujotakos greičio sistolės metu vidurkiu. Dvynių grįžtamoji arterinė perfuzija pasireiškia, kai vienas iš dvynių turi iki rudimentinės sunykusią širdį, todėl kitas dvynys turi palaikyti pastovią kraujo cirkuliaciją abiejų vaisių organizme. Specifiniu ultragarsiniu požymiu laikoma Doplerio metu aptikta reversinė kraujo tėkmė virkštelės arterijoje į vaisių be širdies. Egzistuoja daugybė įvairių gydymo būdų, tačiau etiologinių visų tik monochorioniniams dvyniams specifinių komplikacijų gydymu laikomas kraujagyslinių jungčių tarp dvynių suardymas. Visos šios komplikacijos yra retos, tačiau siejamos su didesniu perinataliniu mirtingumu, priešlaikiniu gimdymo dažniu ir sunkiais pažeidimais po gimimo.

**Raktažodžiai:** monochorioniniai dvyniai, dvynių transfuzijos sindromas, dvynių anemijos policitemijos sindromas, dvynių grįžtamoji arterinė perfuzija.

## SUMMARY

Monochorionic twins have a unique placental angioarchitecture characterized by the presence of vascular anastomoses connecting the fetuses' circulations. There are three forms of placental vascular anastomoses: arterioarterial, venovenous, and arteriovenous. Imbalanced unidirectional blood flow through vascular anastomoses might cause specific complications of monochorionic twin pregnancies – twin-to-twin transfusion syndrome, twin anemia polycythemia sequence, and twin reversed arterial perfusion. To avoid missing the development of these particular complications during the antenatal period, chorionicity should be determined in the first trimester of the pregnancy. Twin-to-twin transfusion syndrome is caused by abnormal blood flow through arteriovenous anastomoses. As a result, the donor twin develops oligohydramnios, whereas the recipient twin develops polyhydramnios. Twin anemia polycythemia sequence can arise spontaneously or iatrogenically after laser treatment of twin to twin transfusion syndrome. This leads to the donor becoming anemic and the recipient becoming polycythemic. The diagnosis is based on the intertwin differential of middle cerebral artery peak systolic velocity value. The reversed arterial perfusion presents when a pump twin provides all of the circulatory support for the second twin, which has a rudimentary and nonfunctional heart. Specific ultrasound signs considered to be Doppler detected reverse arterial blood flow toward the anomalous acardiac fetus. There are numerous therapeutic methods available, however, the aetiological treatment for all monochorionic twin complications is believed to be the disconnection of the twins' vascular connections. These complications are rare, yet they are linked to greater perinatal mortality, preterm birth rates, and severe postnatal impairment.

**Keywords:** monochorionic twins, twin to twin transfusion syndrome, twin anemia polycythemia sequence, twin reversed arterial perfusion.

## ĮVADAS

Daugiavaisis nėštumas – tai toks nėštumas, kuomet gimdoje vystosi daugiau negu vienas vaisius. Daugiavaisio nėštumo dažnis pastebimai auga, pasaulyje daugiavaisis gimdymas sudaro apie 3 proc. visų gimdymų (1). Auganti daugiavaisio nėštumo tendencija siejama su pagalbinio apvaisinimo technologijų plėtra ir jų platesniu taikymu (2). Daugiavaisis nėštumas susijęs su didesne neigiamų išeičių rizika tiek motinos, tiek vaisiaus sveikatai (3). Priešlaikinis gimdymas, prieššlaikinis neišnešiotų vaisiaus dangalų plyšimas, intrauterinė vaisiaus žūtis, vaisiaus augimo sulėtėjimas, vaisiaus struktūrinės anomalijos, nėščiujų anemija, nėščiujų diabetas ir preeklampsija apie 80 proc. atvejų išsivysto kaip daugiavaisio nėštumo komplikacijos, palyginus su 25 proc. vienvaisių nėštumų (3,4). Nuo 2 iki 4 proc. visų pasaulio nėštumų yra dvynių nėštumai (5). Pagal placentos skaičių, dvynių nėštumus galima skirstyti į monochorioninį ir dichorioninį nėštumą. Nustatyta, kad monochorioninių dvynių perinatalinis mirtingumas yra aukštesnis negu dichorioninių dvynių (6). Tai paaiškinama tuo, kad monochorioninių dvynių placenta turi unikalią kraujagyslių architektūrą, placentos paviršiuje susidaro kraujagyslinės anastomozės, jungiančios abiejų dvynių kraujotaką (7). Išbalansuota kraujotaka per placentos kraujagyslines jungtis gali sąlygoti tik monochorioniniam nėštumui būdingų specifinių komplikacijų išsivystymą – dvynių transfuzijos sindromą, dvynių anemijos policitemijos sindromą ir dvynių grįžtamąją arterinę perfuziją (7). Šio **darbo tikslas** buvo išanalizuoti ir apibendrinti mokslines žinias apie monochorioninių dvynių specifines komplikacijas.

## METODAI IR LITERATŪROS ATRANKOS ŠALTINIAI

Literatūros apžvalgai buvo atlikta mokslinių straipsnių paieška PubMed, Scopus, VU bibliotekos duomenų bazėse, PubMed Central archyve, Google Scholar duomenų bazėje. Paieškos metai nebuvo riboti. Straipsniai buvo atrenkami pagal raktinius žodžius ir jų jungtukus: twin pregnancy, monochorionic pregnancy, monochorionic twins, specific complications, twin to twin transfusion syndrome, twin anemia polycythemia sequence, twin reversed arterial perfusion, fetoscopic laser photocoagulation, amniocentesis, placental vascular anastomosis, chorionicity.

## LITERATŪROS APŽVALGA

### PLACENTOS ANASTOMOZĖS

Dvynių chorioniškumas priklauso nuo to, kurioje blastogenezės fazėje įvyko kiaušinėlio pasidalijimas. Jeigu morulė pasidalijo iki trečios paros po apvaisinimo, dvyniai bus dichorioniniai diamnioniniai. Jie turės po atskirą placentą ir juos skirs stora pertvara, sudaryta iš dviejų amnioninių dangalų sluoksnių, tarp kurių bus chorioninis audinys. Jeigu pasidalijimas įvyksta praėjus daugiau kaip trimis paroms, dvyniai bus monochorioniniai (dvyniai su viena placenta). Monochorioniniai dvyniai gali būti tiek diamnioniniai (blastocista skyla nuo 4 iki 8 dienos), tiek monoamnioniniai (blastocista skyla nuo 8 iki 13 dienos), ultragarsu stebėsimė plonesnė iš dviejų amnioninių dangalų be chorioninio audinio pertvarą tarp dvynių. Literatūroje yra nurodoma, kad 70 proc. visų dvynių nėštumų sudaro dizigotiniai dvyniai, ir apie 30 proc. būna monozigotiniai (8). Iš monozigotinių dvynių apie 70 - 75 proc. yra monochorioniniai diamnioniniai, 25 – 30 proc. dichorioniniai diamnioniniai, ir 1-2 proc. monochorioniniai monoamnioniniai (9,10).

Monochorioninių dvynių komplikacijos atsiranda dėl esamos unikalios placentos kraujagyslių architektūros, nenutrūkstamai jungiančios dvynių kraujotakos baseinus. Placentoje susidaro daugybė kraujagyslių anastomozė, šis kraujagyslių tinklas ir skaičius yra savitas kiekvienam nėštumui, tačiau svarbu pabrėžti, kad komplikacijos kyla tik esant pataloginėms šių anastomozė kombinacijoms (11). Placenta gali turėti trijų rūšių anastomozes: arterines (arterio-arterinės, A-A), venines (veno-veninės, V-V) ir arteriovenines (A-V) (11). Arterinės ir veninės anastomozės yra laikomos tikrosiomis anastomozėmis, nes šiuo atveju kraujagyslės jungiasi tiesiogiai (11). Šios rūšies anastomozės yra sutinkamos choriono plokštelės paviršiuje, yra dvikryptės su žemu kraujo pasipriešinimu, kraujas gali cirkuliuoti abiem kryptimis nuo vieno vaisiaus prie kito priklausomai nuo kraujagyslių slėgio skirtumo tarp dvynių kraujotakos (11). Arterioveninės anastomozės, priešingai, yra giliosios placentos anastomozės su vienkrypte kraujo tėkme. Apskaičiuota, kad jų pasipriešinimas 20 kartų viršija arterinių anastomozė pasipriešinimą (12). Nors pačios kraujagyslės yra placentos paviršiuje, vieno vaisiaus arterija ir kito vaisiaus vena susijungia per platų kapiliarinį tinklą choriono gaureliuose po choriono plokštele giliai placentoje (12). Specifinės monochorioninių dvynių komplikacijos siejamos su nekompensuota kraujotaka per arteriovenines jungtis, kuomet kraujas iš vieno vaisiaus arterinės sistemos tiesiogiai drenuojasi į kito vaisiaus veninę sistemą (detalesnė informacija pateikta 1 lentelėje). Tiriant nekompliciuoto monochorioninių dvynių nėštumo placentos audinio histologinius preparatus, anastomozės buvo aptinkamos 94

proc. atvejų (13). Nekomplikuoto monochorioninio nėštumo arterioveninių ir arterinių anastomozė skaičius buvo panašus (90-95 proc. ir 85-90 proc. atitinkamai), kuomet veninės anastomozės buvo daug retesnės (15-20 proc.) (13,14).

**1 lentelė.** Anastomozė savybių ir monochorioninių dvynių specifinių komplikacijų santrauka.

Anastomozės tipas	Kraujo tėkmės kryptis	Lokalizacija	Klinikinis pasireiškimas
Arterioveninė	Vienkryptė	Gili	Dažnai aptinkamos nekomplikuoto monochorioninio nėštumo placentoje. Lemia dvynių transfuzijos sindromo ir dvynių anemijos policitemijos sindromo išsivystymą.
Arterinė	Dvikryptė	Paviršinė	Lemia dvynių grįžtamosios arterinės perfuzijos išsivystymą. Apsaugo nuo dvynių transfuzijos sindromo ir dvynių anemijos policitemijos sindromo. Didelio diametro (>2 mm) A-A gali lemti ūmią kraujo transfuziją nuo vieno dvynio prie kito, sąlygojančio neurologinius pažeidimus ir staigią vaisiaus žūtį.
Veninė	Dvikryptė	Paviršinė	Vienodai dažnai sutinkamos esant normos variantui, dvynių transfuzijos sindromui, bet paprastai jų neaptinkama esant dvynių anemijos policitemijos sindromui.

Būtent dėl padidėjusios rizikos išsivystyti monochorioninių dvynių specifinėms komplikacijoms, ankstyvas chorioniškumo nustatymas yra būtinas siekiant sudaryti tinkamą vaisiaus ir nėščiosios stebėsenos planą, norint nepraleisti besivystančių komplikacijų pirmuosius požymius ir laiku nukreipti į specializuotą centrą gydymui. Todėl rekomenduojama pirmame nėštumo trimestre atlikti ultragarsinį tyrimą ir įvertinti vaisių ir placentų skaičių (10). Centruose, kuriuose yra galimybė gauti invazinį antenatalinį gydymą, 90 proc. monochorioninių dvynių, kuriems viena iš specifinių komplikacijų diagnozuota pirmame trimestre, išgyvens (9). 80 proc. vieną iš vaisių mirčių ištinka iki 24 nėštumo savaitės ir dažniausia priežastis to yra dvynių transfuzijos sindromas (9). Invazinis vaisiaus gydymas antenataliniu periodu padidina tikimybę, kad bent vienas vaisius išgyvens ir sumažina abiejų

dvynių netekčių skaičių, todėl savalaikė šių komplikacijų diagnostika ir gydymas yra gyvybiškai svarbūs (9).

## DVYNIŲ TRANSFUZIJOS SINDROMAS

Dvynių transfuzijos sindromas (DTS) (angl. twin to twin transfusion syndrome, TTTS) - tai viena iš sunkiausių tik monochorioniniams dvyniams būdingų komplikacijų, kuri pasireiškia apie 10-15 proc. iš visų monochorioninių nėštumų (15). Dvynių transfuzijos sindromo etiologija siejama su placentoje susidariusiomis giliosiomis arterioveninėmis anastomozėmis, kuomet kraujas per kapiliarines jungtis netolygiai persiskirsto tarp dvynių (16). Pavojus vaisių sveikatai kyla, kuomet atsiranda išbalansuota vienakryptė kraujo tėkmė nuo vieno dvynio į kitą, kuomet vienas iš dvynių (vadinamas recipientu) gauna daugiau kraujo negu kitas dvynys (vadinamas donoru) (16). Šios patologijos atsiradime svarbų vaidmenį vaidina A-V anastomozės, dėl kurių kraujo tėkmė nukreipiama tik į vieną dvynį (14). Ligos išsivystymo mechanizmas nėra iki galo aiškus, tačiau manoma, kad anastomozių skaičius, tipas ir kraujagyslių diametras apsprendžia rizikos lygmenį (17). Manoma, kad A-A anastomozės apsaugo nuo dvynių transfuzijos sindromo išsivystymo užtikrinamos dvikryptę kraujotaką ir kompensuodamos kraujo netolygų pasiskirstymą (17). Tačiau pasireiškus šiai specifinei komplikacijai, A-A anastomozių skaičius būna žymiai mažesnis lyginant su nekomplikuotu monochorioniniu nėštumu (17).

Dėl sumažėjusio cirkuliuojančio kraujo tūrio dvynys donoras patiria hipovolemiją, kurios rezultatas – inkstų hipoperfuzija, aktyvuojanti renino-angiotenzino-aldosterono sistemą (RAAS) (18). Angiotenzinas II sukelia periferinę vazokonstrikciją, tokiu būdu padidinamas arterinį kraujo spaudimą (18). Antinksčių žievės ląstelėse sekretuojamas aldosteronas didina natrio ir vandens reabsorbcija inkstų kanalėliuose, dėl to vaisiaus organizme susilaiko vanduo (18). Dėl hipoperfuzijos sumažėja pratekantis per donoro inkstus kraujo kiekis, vaisius mažiau šlapinasi, su laiku jo šlapimo pūslės apimtis mažėja, ji būna tuščia ir nesimato ultragarsinio tyrimo metu. Visų procesų pasekmė – donorui dvyniui pasireiškia oligurija, oligohidramnionas arba anhidramnionas, sutrinka jo augimas, jis prispaudžiamas prie gimdos sienos (18). Oligohidramnionas nustatomas, kuomet ultragarsinio tyrimo metu išmatuojama maksimali vertikali kišenė yra <2 cm (13). Nuolatinė angiotenzino II sekrecija ir ilgalaikė kraujagyslių vazokonstrikcija sutrikdo placentos kraujotaką, kraujo pritekėjimą vaisiui donorui bei sukelia specifinę inkstų tubulopatiją (18). Dvyniui recipientui, gaunančiam per didelį kraujo kiekį, pasireiškia hipervolemija, sukianti širdies raumenų pertempimą ir perkrovą tūriu, todėl

išskiriamas natriuretinis peptidas, inhibuojantis RAAS sistemą (18). Natriuretinis peptidas didina glomerulų filtracijos greitį ir mažina vandens reabsorbciją inkstų kanalėliuose, dėl to padidėja šlapimo išsiskyrimas (18). Dėl hipervolemijos recipiento inkstai filtruoja daugiau šlapimo, vaisiaus šlapimo pūslė didėja, dvyniui recipientui pasireiškia poliurija ir polihidramnionas (18). Polihidramnionas nustatomas esant maksimaliai vertikaliai kišenei >8 cm iki 20 nėštumo savaitės ir >10 cm po 20 nėštumo savaitės (13). Dvynio donoro organizme vyksta aktyvesnė vazoaktyvių medžiagų sintezė, ypač svarbus yra endotelinas-1 (19). Manoma, kad vazoaktyvios medžiagos įtakoja dvynio recipiento hipertenzijos, širdies perkrovos tūriu, hipertenzinės kardiomiopatijos išsivystymą (19,20). Apie 70 proc. atvejų recipientui diagnozės nustatymo metu echoskopiskai buvo stebimos širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų požymiai (21). Progresuojant DTS, dvyniui recipientui pasireiškia atrioventrikulinio vožtuvo nepakankamumas, diastolinė širdies disfunkcija, plaučių kamieno stenozė arba atrezija, o įvykus širdies dekomensacijai, prasideda vaisiaus vandenė, manifestuojanti kaip ascitas, hidroperikarditas, pleuritas, galvos ir/arba liemens poodinio riebalinio sluoksnio edema (22). Dvyniui donorui dėl suintensyvėjusios kolageno sintezės, kraujagyslių lygiųjų raumenų sluoksnio proliferacijos ir hipertrofijos yra stebimi postnataliniai kraujagyslių (dažniausia arterijų) patologiniai pakitimai (22).

Nėščiosios gali neturėti jokių skundų iki ir po diagnozės nustatymo (23). Nėščiajai būdingiausi DTS klinikiniai požymiai galėtų būti labai greitas nėščiosios svorio prieaugis, kojų ir rankų tinimai, maudžiančio arba sąrėminio pobūdžio pilvo skausmas, dusulys (23). Tačiau šie simptomai nėra specifiniai tik šiai komplikacijai. Todėl visoms nėščiosioms yra rekomenduojama 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> nėštumo savaitę atlikti ultragarsinį vaisiaus tyrimą siekiant nustatyti, ar nėštumas yra daugiavaisis, ir, pasitvirtinus dvynių monochorioniškumui, įvertinti kiekvieno vaisiaus gyvybiškumo požymius, sprando vaiskumą ir viršugalvio-uodegikaulio matmenį (24). Nors dvynių transfuzijos sindromas gali išsivystyti bet kuriuo nėštumo laikotarpiu, dažniausiai jis yra stebimas antrame nėštumo trimestre (25). Norint nepraleisti pirmųjų dvynių transfuzijos sindromo požymių, nėščiąją reikėtų intensyviau pradėti tirti nuo 16<sup>+0</sup> iki 24<sup>+6</sup> nėštumo savaitės kas 2 savaites, svarbu įvertinti kiekvieno dvynio amniono maišo maksimalią vertikalią kišenę ir šlapimo pūslę (26). Atliekant vaisių ultragarsinį tyrimą siekiant diagnozuoti DTS, būtina aptikti dvynių vandenų skirtumą: vieną dvynį su oligohidramnionu, o kitą su polihidramnionu (25). Įtarus dvynių transfuzijos sindromą, reikėtų papildomai atlikti Doplerio ultragarsinį tyrimą ir įvertinti kiekvieno dvynio virkštelės arterijų ir *ductus venosus* kraujotaką. Tai yra reikalinga norint nustatyti ligos stadiją.



Dvynių transfuzijos sindromo stadijos nustatomas pagal Quintero sistemą, kuri remiasi dvimačio ultragarsinio tyrimo ir Doplerio tyrimo radinių deriniu:

- I stadija: stebimas (an)oligohidramnionas ir polihidramnionas, donoro dvynio šlapimo pūslė vizualizuojama ir pildosi, abiejų dvynių virkštelės arterijos, virkštelės venos ir *ductus venosus* be patologinių pokyčių.
- II stadija: stebimas (an)oligohidramnionas ir polihidramnionas, išnykęs donoro dvynio šlapimo pūslės prisipildymas, abiejų dvynių virkštelės arterijos, virkštelės venos ir *ductus venosus* be patologinių pokyčių.
- III stadija: stebimas (an)oligohidramnionas ir polihidramnionas su patologiniais Doplerio radiniais (bent vienas iš dvynių turi turėti bent vieną iš išvardintų požymių: išnykusi arba reversinė diastolinė tėkmė virkštelės arterijoje, pulsacinė tėkmė virkštelės venoje, reversinė A bangos tėkmė *ductus venosus*).
- IV stadija: stebimas (an)oligohidramnionas arba polihidramnionas ir dvynio recipiento vandenė.
- V stadija: stebimas (an)oligohidramnionas ir polihidramnionas ir vieno iš vaisių žūtis (arba abiejų dvynių žūtis).

Dvynių prognozė priklauso nuo DTS stadijos ir nėštumo laiko (13). Net ir taikant gydymą, abiejų dvynių išgyvenamumas neperžengia 50 proc. ribos, o vieno dvynio gali svyruoti nuo 15 iki 75 proc. (13). Dvynių transfuzijos sindromas siejamas su sunkiomis neurologinėmis komplikacijomis (cerebrinis paralyžius, mikrocefalija, sunkus raidos atsilikimas) po gimdymo, kurios susiformuoja nėštumo metu dėl smegenų išeminės nekrozės arba vystosi neišnešiotiems naujagimiams po gimimo (27). DTS komplikacijos gali pasireikšti ir nėščiajai, nors jie būna daug rečiau ir sudaro apie 5 proc. atvejų (28). Iš jų dažniausiomis būna plaučių edema, kraujavimas, placentos atšoka (28). Taip pat pasireiškia intervencinių procedūrų komplikacijos, didėja intensyvios priežiūros ir terapijos poreikis (28).

Dvynių transfuzijos sindromo gydymo galimybės yra kelios, iš kurių išskiriamos nuoseklus dvynių būklės stebėjimas, amniocentezė (dvynio su polihidramnionu vandenų kiekio mažinimas), septostomija (pertvaros tarp vaisių vientisumo suardymas), placentos anastomozių fetoskopinė lazerinė koaguliacija (FLA), vieno iš dvynių (dažniausiai donoro) virkštelės okliuzija ir nėštumo nutraukimas (26). Gydymo taktikos parinkimas priklauso nuo

ligos stadijos, gimdos kaklelio ilgio, nėštumo laiko, gimdos pertempimo požymių (26). I stadijos metu rekomenduojamas nėštumo stebėjimas atliekant vaisių ultragarsinį tyrimą kas savaitę ir vaisių biometriją kas dvi savaites (26). Tai leidžia nepraleisti ligos progresavimo požymių, stebėti ligos dinamiką bei vaisių būklę. Laukimo taktika leidžia atitolinti gimdymą ir sulaukti brandesnės dvynių būklės. Metaanalizė parodė, kad tik 27 proc. atvejų I stadijos DTS progresavo, didžioji dalis dvynių transfuzijos sindromų per nėštumą liko I stadijos (29). Jeigu per nėštumą neatsiranda gimdos pertempimo požymių, priešlaikinio gimdymo požymių, ligos dinamika išlieka stabili, nėštumą rekomenduojama užbaigti Cezario pjūvio operacija 34<sup>+0</sup> – 37<sup>+6</sup> savaičių (26).

Dvynių transfuzijos sindromo auksiniu gydymo standartu laikoma placentos anastomozė fetoskopinės lazerinės koaguliacija, nes tik ši intervencija sunaikina jungtį tarp dvynių kraujotakos sistemų, suteikdama kiekvienam vaisiui galimybę išgyventi (28). Ją rekomenduojama taikyti esant II - IV DTS stadijai, progresuojant patologijai (atsiranda polihidramniono sukelti gimdos pertempimo simptomai – gimdos susitraukimai, apsunkintas kvėpavimas, dusulys), arba trumpėjant gimdos kakleliui ( $\leq 25$  mm) (26). FLA atliekama ultragarso kontrolėje nuo 16 iki 26 nėštumo savaitės taikant vietinę nejautrą su intravenine sedacija. Galima ir epidurinė nejautra, rečiau taikoma bendroji nejautra (30). Procedūra atliekama pagal Solomon techniką (angl. Solomon technique), kuomet į dvynio recipiento amniono maišą įvedamas fetoskopas, kurio pagalba vizualizuojamos placentos kraujagyslės (31). Lazerių placentinėje aikštelėje koaguluojamos kraujagyslinės anastomozės (31). Solomono technikos metodo taikymas parodė geriausius abiejų dvynių išgyvenamumo rezultatus (65 proc.), mažėjančią riziką išsivystyti dvynių anemijos policitemijos sindromui ir recidyvuoti dvynių transfuzijos sindromui (31-33). Lyginant su daugkartinėmis amniocentezėmis, FLA parodė geresnius rezultatus: didesnė vieno arba dviejų dvynių išgyvenamumo tikimybė, gimdymas vėlesniame nėštumo laikotarpyje, mažesnis neurologinių komplikacijų skaičius (34). Iki 16 savaitės atlikti FLA pavojinga, nes egzistuoja didesnė priešlaikinio neišnešioti vaisiaus dangalų plyšimo rizika (35). Po 26 savaitės procedūrą techniškai sunkiau atlikti dėl amniono skysčio drumstumo (atsiranda „vaškinės masės“ vaisiaus vandenyse), stambesnio placentos kraujagyslių skersmens ir dydžio, didesnės gimdos ir didesnio atstumo nuo gimdos sienelės iki placentos kraujagyslių (35). Tyrimai parodė, kad FLA galima atlikti ir po 26 nėštumo savaitės, rezultatai tarp gydytų iki 26 savaitės ir po jos buvo panašūs: operacijos trukmė, komplikacijų dažnis ar gimdymo terminas nesiskyrė (35). Iš dažniausių komplikacijų po FLA išskiriami priešlaikinis neišnešioti vaisiaus dangalų

plyšimas, dvynių anemija policitemija, prieššlaikinis gimdymas, amniono skysčių ištekėjimas intraperitoniškai, intraamnioninis kraujavimas, amniono skysčio infekcija, pertvaros tarp dvynių plyšimas, placentos atšoka, vaisiaus žūtis (25,32). Po FLA reikėtų kas savaitę atlikti ultragarsinį tyrimą, vertinti vaisiaus vandenų kiekį, vertinti vidurinę smegenų arteriją (leidžia įvertinti, ar nesivysto dvynių anemijos policitemijos sindromas) bei kas 3-4 savaites vertinti vaisiaus biometriją (ar nesivysto vaisiaus augimo sulėtėjimas) (26). Donoro vandenų kiekis 95 proc. atvejų normalizuojasi po 5 savaičių, recipiento - po 8 savaičių (26). Nėštumą rekomenduojama užbaigti 34<sup>+0</sup> – 36<sup>+6</sup>, jei neatsirado kitų akušerinių indikacijų, dėl kurių nėštumą reikėtų užbaigti anksčiau (26).

Jeigu DTS diagnozuojamas po 26 savaitės ir vėlesniu metu nėštumo laikotarpiu, nėščiajai pasireiškia gimdos pertempimo simptomai, trumpėja gimdos kaklelis ( $\leq 25$  mm), yra kontraindikuotina arba nėra galimybės nukreipti pacientę į specializuotą perinatologijos centrą atlikti FLA, visais šiais atvejais rekomenduojama taikyti amniocentezę (28). Amniocentezė prailgina nėštumo laikotarpį, sumažina nėščiosios diskomfortą bei pagerina vaisiaus būklę, tačiau tai yra paliatyvus, o ne etiologinis gydymo būdas (18,28). Svarbu neištraukti amniono skysčio greitai ir ne daugiau nei 3000 ml vaisiaus vandenų vienos procedūros metu (18). Po amniocentezės ultragarsinis tyrimas atliekamas kas savaitę, o biometrija kas dvi savaites (26). Potencialios amniocentezės komplikacijos yra vieno iš dvynių mirtis, poreikis atlikti daugkartines amniocentezes, prieššlaikinis neišnešioti vaisiaus dangalų plyšimas, prieššlaikinis gimdymas, placentos atšoka, infekcija (36). Amniocentezę galima taikyti ir daugiau negu vieną kartą priklausomai nuo poreikio, po šių procedūrų nėštumą nerekomenduojama tęsti ilgiau kaip 37<sup>+0</sup> savaitę (26).

Esant V stadijai, intervencinis gydymas nėra taikomas, rekomenduojama reguliariai (kas 3-4 savaites) kartoti ultragarsinį tyrimą (26). Žuvus vienam iš dvynių, išlieka 15 proc. tikimybė, kad antras dvynys irgi žus (37). Iki 30 proc. atvejų po vieno iš dvynių žūties gyvam vaisiui gali pasireikšti sunkios neurologinės komplikacijos (37). Atliekant *in utero* magnetinio rezonanso tomografiją V stadijos monochorioniniams dvyniams, buvo registruojami gyvo vaisiaus smegenų pakitimai: periventrikulinė leukomaliacija, generalizuota encefalomaliacija, ventrikulomegalija, intrasmegeginės kraujosrūvos (38). FLA arba amniocentezės taikymas nepadedą išvengti likusio gyvo vaisiaus smegenų pažeidimo, nes pakenkimas įvyksta kito dvynio žūties akimirka (26).

Antrame trimestre pasireiškęs dvynių transfuzijos sindromas be gydymo 80-90 proc. pasibaigia perinataline vaisiaus žūtimi dėl intrauterinės vieno (arba abiejų) iš dvynių mirties, persileidimo arba priešlaikinio gimdymo (39). Net ir taikant gydymą, išlieka aukšta priešlaikinio gimdymo, neurologinių ir kardiologinių komplikacijų rizika (22).

## **DVYNIŲ ANEMIJOS POLICITEMIJOS SINDROMAS**

Rečiau negu dvynių transfuzijos sindromas monochorioninių nėštumų metu yra sutinkamas dvynių anemijos policitemijos sindromas (DAP) (angl. twin anemia polycythemia sequence, TAPS). Manoma, kad dvynių anemijos policitemijos sindromas yra lėtesnės eigos dvynių transfuzijos sindromo atmaina. Dvynių anemija policitemija gali išsivystyti spontaniškai (izoliuotai), ir tai sudaro 3-5 proc. nuo visų monochorioninių nėštumų (40). Tačiau 2-16 proc. atvejų sindromas pasireiškia kaip jatrogeninė komplikacija po FLA gydant dvynių transfuzijos sindromą (40). Esant dvynių anemijos policitemijos sindromui, dvyniui donorui bus stebima anemija, dvyniui recipientui – policitemija. Diagnostikai yra būtina sąlyga, kad abiejų vaisių vandenų kiekis turi atitikti normos ribas (neturi būti fiksuojamas oligohidramnionas ir/ar polihidramnionas) (41).

DAP išsivysto dėl nenormalios, nesubalansuotos, lėtos kraujo tėkmės nuo vieno dvynio į kitą per placentos smulkias arteriovenines anastomozes. Analizuojant DAP placentų histologinius preparatus, buvo randamos vos kelios (3-4) nedidelės (<1 mm skersmens) arterioveninės anastomozės, ir kai kuriais atvejais papildomos kelios menkos (<1 mm) arterio-arterinės anastomozės (42). Naujesni tyrimai rodo, kad retais atvejais spontaninio DAP atvejų aptinkamos ir V-V anastomozės (43). Lyginant spontaninio ir jatrogeninio DAP anastomozių skaičių placentos preparatuose, buvo pastebėta, kad savaime atsiradusio DAP arterio-arterinės anastomozės yra sutinkamos dažniau, tačiau abiejų DAP variantų A-A anastomozės buvo stebimos placentos periferijoje (44). Yra svarstoma, ar A-A anastomozės galėtų apsaugoti nuo dvynių anemijos policitemijos sindromo išsivystymo, tačiau vieningos nuomonės kol kas nėra (45). Apskaičiuota, kad DAP kraujo transfuzijos greitis yra apie 5-15 ml per parą (46). Lėta kraujo tėkmė tarp dvynių leidžia efektyviai ir laiku įsijungti apsauginiams hemodinaminiam mechanizmomams (47). Dėl lėtos kraujo transfuzijos ir kompensatorinių kraujotakos mechanizmų sindromas gali lėčiau progresuoti ir ilgai išlikti kliniškai nebylus (47). Svarbu paminėti, šios komplikacijos išsivystymas po FLA galėtų būti siejamas su procedūros nesėkme, nes jos tikslas – pilnas dvynių kraujotakų atskyrimas, - nebuvo pasiektas. Po FLA placentos kraštuose lieka

funkcionuoti smulkios A-V anastomozės, ši komplikacija dažniausiai pasireiškia 1-5 savaitės po procedūros atlikimo, tačiau maksimalus laiko tarpas siekia 17 savaičių (47).

Šia specifinė komplikacija nėštumo metu siejama su įvairiais vaisių sveikatos sutrikimais. Dėl anemijos dvynio organizme gaminama daugiau eritropoetino, kuris aktyvuoja ekstramedulinę hemopoezę, todėl po gimimo dvyniui su anemija galima stebėti ženklia retikulocitozę (47). Priešingai, dvynio su policitemija organizme yra slopinama eritropoetino gamyba ir eritropoezė (47). Sunki anemija gali sukelti vaisiaus donoro hiperdinaminę kraujo cirkuliaciją, sunkią acidemiją, širdies disfunkciją, antrinių eritropoetinių organų organomegaliją, vaisiaus ir placentos vandenę (48,49). Dvyniui recipientui dėl policitemijos gali pasireikšti vaisiaus kraujagyslių ir placentos trombozė, odos nekrozė, galūnių išemija ir galvos smegenų pažeidimas (48, 49).

Dažniausiai dvynių anemijos policitemijos sindromas yra diagnozuojamas antrojo nėštumo trimestre arba vėlesniame nėštumo laikotarpyje (14). Nėštumo laiko vidurkis diagnozės nustatymo metu sudarė apie 23,7 savaičių, DAP gali pasireikšti nuo 15 iki 35 nėštumo savaitės (43). Literatūroje yra aprašytas atvejis, kuomet DAP buvo diagnozuotas pirmąjį nėštumo trimestrą ir vėliau savaiame regresavo (50). Antenataliai diagnozuoti dvynių anemijos policitemijos sindromą galima atlikus Doplerio ultragarsinį tyrimą, nustatius kraujotakos pakitimus ir atmetus vaisiaus vandenų kišenių patologiją. Doplerio ultragarsinio tyrimo metu yra įvertinamas vidurinės smegenų arterijos maksimalaus kraujotakos greičio sistolės metu vidurkis (VSA Vmaks. VK), atitinkantis nėštumo savaitę (26). Manoma, kad tinkamiausias laikas pradėti vertinti vidurinę smegenų arteriją yra nuo 20 nėštumo savaitės (43). Esant sumažėjusiam VSA Vmaks. VK  $\leq 0,8$  bus diagnozuojama vaisiaus anemija, o esant padidėjusiai VSA Vmaks. VK  $\geq 1,5$  bus diagnozuojama vaisiaus policitemija (51). DAP stadija nustatoma atsižvelgus į VSA Vmaks. VK ir kitų ultragarso radinių derinį (2 lentelė).

Iki 80 proc. atvejų DAP ultragarsinio tyrimo metu gali būti randami papildomi radiniai (47). Iki 60 proc. atvejų stebimas placentos diskordantiškas echogeniškumas ir placentos storio skirtumas, kuomet anemiško dvynio placentos teritorija hiperechogeniška ir storesnė, o policiteminio dvynio hipoechogeniška ir plonesnė (47). Dvyniui donorui iki 70 proc. atvejų stebima kardiomegalija, dviem trečdaliams iš dvynių donorų stebimas policitemijos sukeltas kepenų venulių užsikimšimas (angl. *starr-sky liver*) (47).

Antenataliai diagnozavus anemijos policitemijos sindromą, SAM Akušerinės metodikos „Daugiavaisis nėštumas“ rekomendacijose nurodoma, kad yra rekomenduojama kartoti ultragarsinį tyrimą kas 2 savaites (26). Tačiau 2022 metais atliktame tyrime buvo nustatyta, kad esant 0,375 VSA Vmaks. VK, rekomenduojama ultragarsinį tyrimą atlikti kas savaitę (47).

**2 lentelė.** Dvynių anemijos policitemijos sindromo stadijos antenataliai.

Stadija	Požymis nėštumo metu
I	Dvynio donoro VSA Vmaks. VK > 1,5, recipiento < 1,0.
II	Dvynio donoro VSA Vmaks. VK >1,7, recipiento < 0,8.
III	I arba II stadija ir vaisiaus širdies dekomensacijos požymiai: <i>a.umbilicalis</i> nulinė arba grįžtamoji kraujotaka, padidėję pasipriešinimo kraujotakai indeksai, pakitusi <i>ductus venosus</i> kraujotaka.
IV	Dvynio donoro vandenė.
V	Vieno arba abiejų dvynių žūtis.

Gydymo būdo pasirinkimas priklauso nuo nėštumo laiko, dvynių būklės sunkumo, kraujagyslių anatominio prieinamumo, nuo to, ar DAP atsirado spontaniškai ar po FLA (52). Sindromo gydymui gali būti taikoma laukimo taktika, gimdymo sužadinimas, intrauterinė hemotransfuzija (intraveniškai ir/arba intraperitoniškai), pakartotinė fetoskopinė lazerinė koaguliacija (52). Nėštumo stebėjimo taktika rekomenduojama, esant I ir II DAP stadijai bei kai komplikacija diagnozuota pirmame arba ankstyvame antrame nėštumo trimestre, nes dažniausiai šiais atvejais ligos dinamika išlieka stabili per visą nėštumo laikotarpį (47). Kas 1-2 savaitę turi būti vertinama vaisių būklės ir VSA Vmax. VK, nėštumas nėra tęsiamas ilgiau nei 37<sup>+0</sup> savaitės (47). Jeigu DAP progresuoja, reikėtų apsvarstyti kitas gydymo alternatyvas.

Vienintelis etiologinis dvynių anemijos policitemijos sindromo gydymas yra placentos anastomozų fetoskopinė lazerinė koaguliacija (47). Deja, atlikti FLA yra techniškai sudėtingiau dėl tikimybės nepastebėti anastomozų dėl jų mažo dydžio ir mažo skaičiaus, polihidramniono ir prispausto prie gimdos sienelės vaisiaus nebuvimo (52). Gydant dvynių transfuzijos sindromą, Solomono technikos taikymas siejamas su žemesne rizika po procedūros pasireikšti dvynių anemijos policitemijos sindromui (53). Retrospektyviniame tyrime buvo įrodyta, kad anemijos policitemijos gydymas FLA siejamas su geresnėmis perinatalinėmis išėjimais vaisiaus sveikatai, jis prailgina nėštumo laiką, sumažina naujagimių kvėpavimo sutrikimo sindromo riziką lyginant su intrauteriniu kraujo perpylimu arba stebėjimo taktika (54). Esant III ir didesnei stadijai arba jeigu DAP pasireiškia iškart po FLA, galima bandyti kartoti intervenciją arba sukelti vieno iš dvynių žūtį gimdoje (26). Spontaninio DAP atveju FLA rekomenduojama atlikti iki 28 nėštumo savaitės (47). Progresuojant DAP arba esant 30 ir didesnei nėštumo savaitei, reikėtų apsvarstyti intrauterinį (intraperitoninį arba intraveninį)

kraujo perpylimą dvyniui su anemija (47). Deja, šis gydymo būdas yra tik simptominis ir laikinas (55). Taikant intrauterinį kraujo perpylimą, pirmenybė yra teikiama intraperitoninei kraujo transfuzijai (47). Yra pastebėta, kad ji užtikrina lėtesnę eritrocitų rezorbciją vaisiaus su anemija organizme, užkertant kelią greitam perpiltų eritrocitų patekimui į dvyniui su policitemija kraujotaką (47).

Reikėtų nepamiršti, kad dvynių anemijos policitemijos sindromas gali pasireikšti ir postnataliniu periodu, jis diagnozuojamas remiantis dvynių kraujo hemoglobino (Hb) kiekiu skirtumu (3 lentelė). Dvynių anemija policitemija patvirtinama, jei kraujo Hb skirtumas tarp donoro ir recipiento yra  $> 8.0$  g/dL, donoro ir recipiento kraujo retikulocitų santykis yra  $> 1,7$  (26). Apžiūrint placentą po gimdymo, matoma aiški riba tarp placentos dalių: aneminio dvynio dalis storesnė, šviesiai rožinė su subrendusiais choriono gaureliais, recipiento dalis yra plonesnė, tamsesnė, matomi nesubrendę choriono gaureliai (26, 56).

**3 lentelė.** Dvynių anemijos policitemijos stadija postnataliai.

Stadija	Hb (g/dL) skirtumas tarp dvynių
I	$>8$
II	$>11$
III	$>14$
IV	$>17$
V	$>20$

Dėl DAP heterogeniškumo yra galimos įvairios vaisių sveikatos išeitys. Iš vienos pusės, DAP nėštumo metu gali nesukelti jokių komplikacijų ir būti diagnozuojamas naujagimiams po gimimo (4 lentelė). Iš kitos pusės, nepastebėtas arba negydomas sindromas gali sąlygoti 1) vėlesnes neurologines komplikacijas, 2) kraujo perpylimą po gimimo, 3) su priešlaikiniu gimdymu susijusius sunkius naujagimių sveikatos sutrikimus (kvėpavimo sutrikimo sindromą, nekrotizuojantį enterokolitą, neišnešiotų naujagimių retinopatiją, atvirą arterinį lataką), 4) vieno arba abiejų vaisių perinatalinį žūtį (57). Tyrimai parodo, kad donorų neurologinių pažeidimų rizika yra 4 kartus didesnė negu recipientų (43).

**4 lentelė.** Antenataliniai ir postnataliniai dvynių anemijos policitemijos diagnostiniai kriterijai (45).

Antenataliai	Postnataliai
--------------	--------------

Dvynio donoro VSA Vmaks. VK $\geq 1,5$ , dvynio recipiento $\leq 0,8$ .	Hemoglobino (g/dL) koncentracijos skirtumas tarp dvynių $>8$ ir bent vienas iš sekančių požymių:  1) retikulocitų santykis $>1,7$ ; 2) placentoje tik smulkios ( $<1$ mm skersmens) kraujagyslinės anastomozės;
---	--

Dėl DAP buvusiam recipientui po gimimo gresia trombocitopenija, atsiradusi dėl ilgos audinių hipoksijos, mažesnio trombocitų pirmtakų skaičiaus ir lėtesnės kraujo cirkuliacijos per blužnį (58). Buvęs dvynys donoras be žemos hemoglobino koncentracijos gali turėti ir žemą albumino ir bendro baltymo koncentraciją lyginant su dvyniu recipientu (59). Yra aprašyti atvejai, kuomet buvusiam donorui po gimimo buvo stebėtas trumpalaikis inkstų funkcijos nepakankamumas su padidėjusia kreatinino koncentracija (greičiausiai, dėl lėtinės inkstų hipoperfuzijos) (60). Šalia to, dvynys donoras po gimimo turi didesnę riziką patirti leukopeniją ir ankstyvą naujagimių sepsį (61). Perinatalinis dvynių mirtingumas siekia 15 proc., pastebėta, kad donorų grupėje jis yra aukštesnis negu recipientų grupėje (43). Naujausioje literatūroje nurodoma, kad lyginant naujagimių grupes su spontaniniu ir jatrogeniniu DAP, paskutiniai dažniau turi sunkesnę smegenų pažeidimą (2-7 proc. ir 8-18 proc. atitinkamai) ir aukštesnį naujagimių mirtingumą (atitinkamai, 4-7 proc. ir 8-22 proc.) (62).

## DVYNIŲ GRĮŽTAMOJI ARTERINĖ PERFUZIJĄ

Dvynių grįžtamoji arterinė perfuzija (DGAP) (angl. twin reversed arterial perfusion, TRAP) - reta ir pati sunkiausia iš visų tik monochorioniniams dvyniams būdingų komplikacijų (63). Anksčiau buvo manoma, kad jos dažnis sudaro apie 1 iš 35 000 gimdymo atvejų, tačiau paskutiniųjų tyrimų duomenimis, DGAP paplitimo dažnis sudaro apie 1 iš 9 500 - 11 000 nėštumų, apie 2,6 proc. visų monochorioninių nėštumų (64). Ši komplikacija pasireiškia, kuomet vienas iš dvynių (dar vadinamas dvyniu „siurbliu“, dvyniu „pompa“) aprūpina kitą dvynį (dvynys „parazitas“, dvynys su akardija) krauju (65). Dvynys „siurblys“ yra morfologiškai sveikas vaisius, o dvynys „parazitas“ turi su gyvybe nesuderinamų organų vystymosi anomalijų, iš kurių dažniausiai sutinkama iki rudimentinės sunykusia širdis (66). Dėl atrofavusių širdies audinių arba jų nebuvimo dvynio „parazito“ širdis neatlieka savo funkcijos ir jis tampa visiškai priklausomas nuo antro dvynio (66). Todėl antro dvynio širdis turi dirbti už abu ir palaikyti pastovią kraujo cirkuliaciją abiejų vaisių organizme (66).

Iki šiol nėra žinomas tikslus patologijos išsivystymo mechanizmas, tačiau egzistuoja dvi pagrindinės teorijos, aiškinančios ligos etiologiją ir patogenezę ankstyvame embriogenezės



laikotarpyje (67). Vienos hipotezės šalininkai teigia, kad ankstyvoje placentos formavimosi stadijoje atsiranda papildomos placentos A-A anastomozės, išbalansuojančios kraujotaką tarp dvynių (67). Į vieną dvynį atiteka aukštesnio slėgio deguonimi prisotintas kraujas, todėl jo augimas ir organų vystymasis vyksta sklandžiai (64). Priešingai, dėl arterio-arterinių anastomozių į kitą dvynį retrogradiškai su nedideliu spaudimu atiteka deoksigenotas kraujas, o tai lemia, kad vamzdinės širdies stadijoje sutrinka širdies formavimasis (64). Dėl lėtinės hipoksijos vaisiaus su akardija organizme atsiranda patologinė kapiliarų neovaskuliarizacija, to pasekoje sumažėja kraujagyslių sienelių rezistentiškumas, todėl išauga dvynio su akardija oksigenoto kraujo perfuzijos poreikis (68). Hipoksija, kartu su sutrikusiu limfos drenažu į veninę sistemą, gali sukelti vaisiaus su akardija vandenę (68). Taip pat, A-A anastomozių įtaką patologijos išsivystymo mechanizme nurodo anatomicinis virkštelės arterijos artumas apatinei vaisiaus kūno daliai. Kraujas iš virkštelės arterijos keliauja į vaisiaus klubo arterijas, dėl ko vaisiaus „parazito“ apatinė kūno dalis ir apatinės galūnės yra geriau aprūpinamos krauju, todėl būna suformuotos žymiai geriau negu viršutinės galūnės (dažnai vaisius su akardija gali neturėti galvos, kaklinės stuburo dalies, viršutinių galūnių) (69). Antros hipotezės atstovai mano, kad vieno iš dvynių širdis ir/arba kitos organų sistemos nesivysto dėl *de novo* atsiradusių chromosominių anomalijų arba teratogeniškai veikiančių aplinkos veiksnių (70). Dvynys „parazitas“ gali turėti ne tik širdies, bet ir kitų organų įvairias patologijas ir malformacijas, pavyzdžiui, veido ydas, anencefaliją, diafragmos defektus, gastrošizę, ascitą, stemplės ir žarnyno atreziją (71). Atliekant citogenetinius tyrimus dvyniams su DGAP, dvyniams „parazitams“ buvo aptiktos įvairios chromosominės pažeidimai, tokios kaip aneuploidija, poliploidija, trisomija (72,73). Dvynys „pompa“ 10-15 proc. atvejų irgi gali turėti įvairias struktūrines anomalijas (daugiausiai širdies ir kraujagyslių sistemos), aprašyti ir retesni atvejai, kuomet dvyniui „pompai“ buvo rasti VACTERL asociacija arba Klinefelter sindromas (74).

Dvynys „pompa“ turi išstumti kraują su didesne jėga tam, kad jis per A-A anastomozes patektų į dvynio su akardija umbilikalines arterijas, o po to kraujas per sisteminę kraujotaką būtų transportuojamas po visą organizmą. Dvyniui „pompai“ intrauteriniu laikotarpiu dėl padidintos hemodinaminės apkrovos gresia rimti pavojai sveikatai: 1) dėl nuolatinės širdies perkrovos vystosi kardiomiocitų hipertrofija, kuri gali sąlygoti dešiniojo skilvelio hipertrofiją, o vėliau - lėtinį širdies nepakankamumą; 2) polihidramnionas ir vaisiaus vandenę (ascitas, hidrotoraksas); 3) dvynio „parazito“ sukeltas priešlaikinis neišnešiotą vaisiaus dangalų plyšimas, priešlaikinis vaisiaus vandenų nutekėjimas, priešlaikinis gimdymas, gimdos plyšimas dėl gimdos pertempimo; 4) hipoksija ir augimo sulėtėjimas dėl sutrikusios

kraujotakos per kraujagyslinius šuntus; 5) intrauterinė žūtis (75,76). Dėl visų šių priežasčių dvynio „siurblio“ perinatalinis mirtingumas siekia net iki 50 proc. (68).

Manoma, kad dvynių grįžtamosios arterinės perfuzijos sindromas vis dažniau yra diagnozuojamas pirmame nėštumo trimestre dėl pirmojo nėštumo trečdalyje atliekamos ultragarsinės patikros, kurių metu vertinama, ar nėra didžiųjų vaisiaus sklaidos ydų (77). DGAP reikėtų įtarti, kai ultragarsinio tyrimo metu nustatomas monochorioninis nėštumas ir vienas iš vaisių turi akivaizdžių morfologinių anomalijų (turi rudimentinę širdį arba visai neturi širdies) (78). Tačiau patognominiu ultragarsiniu požymiu laikoma Doplerio metu aptikta reversinė kraujo tėkmė virkštelės arterijoje į vaisių be širdies; arterinis kraujas teka į pilvinės aortos pusę, o ne nuo jos, yra kaudalinė kranialinė kraujo kryptis (78). Šis požymis susiformuoja pirmame nėštumo trimestre (78). Kartais dvyniui „parazitui“ stebima nereguliari širdies veikla, paaiškinama arba kaip rudimentinis dar išlikęs širdies plakimas, arba kaip fiksuojama retrogradiška dvynio „siurblio“ širdies pulsacija (70). Ultragarsinio tyrimo metu gali būti registruojami ryškūs biometrinių parametrų dvynių skirtumai (svarbi yra dvynių pilvo apimtis), dvynio „parazito“ įvairūs organų pažeidimai (anencefalija, kepenų, kasos, blužnies, inkstų, plaučių, žarnyno nebuvimas) arba nediferencijuojamos galva, galūnės, kūno dalys, matytis keisti kūno kontūrai (75). Dvyniui „pompai“ ultragarsu gali būti nustatomi kardiomegalija, polihidramnionas, ascitas ir kiti hemodinaminės perkrovos požymiai (75).

Vertinant vaisių su akardija morfologiją, 1902 m. Das ir kiti aprašė keturis pagrindinius vaisiaus tipus (79):

1. *Acardius acephalus*: dažniausiai sutinkamas tipas, sudaro apie 60-75 proc. visų atvejų. Tokiam vaisiui būdingi pilnai suformuotos apatinės galūnės, tačiau jis neturi galvos, viršutinės kūno dalies su krūtinės ląstos organais ir viršutinių galūnių, ultragarsu gali būti diferencijuojami pilvo organų užuomazgos ir/arba dubens kaulai;
2. *Acardius amorphus*: sudaro apie 20 proc. visų atvejų, vaisius atrodo kaip amorfinių audinių sankaupa, neturi diferencijuojamų atskirų kūno dalių.
3. *Acardius anceps*: aptinkama 10 proc. visų atvejų, yra labiausiai morfologiškai išsivystęs vaisius su akardija, ultragarsinio tyrimo metu atpažįstamos viršutinės ir apatinės kūno dalys, tačiau kaukolėje gali nebūti smegenų audinio, kaukolės veido dalys gali būti su defektais;
4. *Acardius acormus*: rečiausias tipas iš visų, sudaro apie 5 proc., yra suformuota tik galvą priminanti struktūra, kuri tiesiogiai tvirtinasi prie placentos arba virkštelės fragmento; kartais yra aptinkamas ir kūnas, kuris primena sudžiūvusias mases.

Pagal Das ir kitų pasiūlytą klasifikaciją galima tiksliai apibūdinti morfologinius dvynio su akardija požymius, tačiau ji neleidžia įvertinti ligos prognozės ir nesuteikia informacijos apie tinkamiausią tam tikram atvejui gydymo būdo parinkimą. Buvo iškelta hipotezė, kad dvynio su akardija dydis tiesiogiai įtakoja dvynio „pompos“ komplikacijų išsivystymą ir pasireiškimą. Įrodyta, kad esant dvynio „parazito“ ir dvynio „siurblio“ svorio santykiui  $>70$  proc., priešlaikinio gimdymo dažnis sudaro 90 proc., polihidramnionas - 40 proc., širdies nepakankamumas - 30 proc. (lyginant su 75 proc., 30 proc. ir 10 proc. atitinkamai, kai svorio santykis buvo mažesnis) (80). Tačiau dvynio „parazito“ svorio apskaičiavimui netinka standartinės ultragarsine biometrija paremtos formulės, nes tiksliam dydžio įvertinimui trūksta dvynio anatominių struktūrų. Todėl Wong ir kiti sutelkė dėmesį į dvynių pilvo apimties santykio vertinimą (75). Jie pasiūlė savo klasifikaciją, paremtą svorio santykio verte ir širdies ir kraujagyslių sistemos nepakankamumo požymiais (detaliau 4 lentelėje). Tai padeda atrinkti iš tiriamųjų sunkiausius atvejus, reikalaujančius intervencinio gydymo (75).

**4 lentelė.** Wong pasiūlyta pilvo apimties santykiu paremta klasifikacija.

Tipas	Dvynio su akardija/dvynio „pompos“ pilvo apimties santykis	Dvynio „pompos“ nepakankamumo požymiai <sup>1</sup>	Nėštumo valdymas
IA	$<50$ proc.	Nėra	Po dviejų savaitių dar kartą įvertinti tipą pagal naujus ultragarsinius radinius. Apsvarstyti gydymą, jeigu didėja dvynių svorio santykis arba išlieka ženkli dvynio su akardija kraujotaka.
IB	$<50$ proc.	Yra	Po dviejų savaitių dar kartą įvertinti tipą pagal naujus ultragarsinius radinius. Skubiai gydyti jeigu didėja dvynių svorio santykis arba išlieka ženkli dvynio su akardija kraujotaka.
IIA	$\geq 50$ proc.	Nėra	Skubi intervencija
IIB	$\geq 50$ proc.	Yra	Neatidėliotina intervencija

<sup>1</sup> Apibrėžiami kaip dvimačio ultragarsu stebimi vidutinio sunkumo arba sunkus polihidramnionas, kardiomegalija, ascitas, perikardo arba pleuros efuzija, poodinė edema arba Doplerio tyrimo metu fiksuojama triburio vožtuvo regurgitacija, reversinė tėkmė *ductus venosus*, virkštelės venos pulsacija arba maksimalus vidurinės smegenų arterijos kraujotakos greitis.

Kiekvienu atveju gydymas turi būti individualizuotas ir pagrįstas. Svarbu paaiškinti tėvams, kad dvynys su akardija yra negyvybingas, todėl pagrindinis gydymo tikslas yra sumažinti dvynio „pompos“ komplikacijų riziką, išsaugoti jo gyvybę, apsaugoti nuo širdies nepakankamumo ir retrospektyvoje pagerinti jo gyvenimo kokybę (75). Prie gydymo

galimybių priskiriami stebėjimas, placentos kraujagyslių anastomozė koaguliacija lazeriu, kraujagyslių anastomozė radiodažnuminė abliacija, bipolinė virkštelės koaguliacija arba lazerinė vaisiaus redukcija (67,70). Galimos skirtingos intervencinio gydymo metodikos, tačiau jų tikslas vienodas - selektyviai nutraukti kraujotaką per arterines anastomozes tarp dvynio „siurblio“ ir dvynio „parazito“. Literatūroje nurodama, kad pati dažniausia technika, naudojama DGAP gydymui yra radiodažnuminė abliacija (67). Tai yra mažai invazinė procedūra, kuomet per nedidelį (<5 mm) odos pjūvį perkutaniškai įvedamas į adatą panašus prietaisas, prijungtas prie radiodažnuminės energijos generatoriaus, kuris paleidžia kintamąją srovę (200-1200 KHz) ir suformuoja 1-2 cm dydžio ovalios formos abliacijos sritį (81). Operacijos metu spalviniu Dopleriu tikrinama ar pilnai nutraukta kraujotaka per anastomozes, būtina spalvinį Doplerį pakartoti po 24 valandų po procedūros (67). Esant gydymo sėkmei, paskutiniųjų metų tyrimai rodo, kad dvynys „pompa“ gali būti gimdomas natūraliais gimdymo takais pagal standartines akušerines indikacijas (67). Prie radiodažnuminės abliacijos komplikacijų galima priskirti atsinaujinusių dvynio su akardija kraujotaką per virkštelės arteriją, reikalaujančią antros intervencijos, priešlaikinį neišnešiotą vaisiaus dangalų plyšimą, netikėtą vaisiaus žūtį, priešlaikinį gimdymą (67). Motinos komplikacijos yra retos, galimas kraujavimas, intrauterinė infekcija, sepsis ir jatrogeninis audinių terminis sužalojimas (82, 83). Bipolinė virkštelės koaguliacija ultragarso arba fetoskopo kontrolėje yra labiausiai paplitęs šiuolaikinis virkštelės okliuzijos būdas (67). Dvynio „parazito“ virkštelė pasiekama per nedidelį (<5 mm) odos pjūvį su 10 – 12 French kaniule, vėliau į amniono ertmę įvedamos bipolinės žnyplės, kurių pagalba 30-60 sekundžių 40-100 W energija keliose vietose koaguluojama virkštelė (67). Spalvinis Dopleris atliekamas iškart po procedūros ir po 24 valandų siekiant įvertinti, ar visiškai nutrūko kraujo tėkmė į dvynį su akardija (67).

Pagal Wong ir kitų pasiūlytą klasifikaciją, esant IA tipui leidžiama konservatyviai stebėti nėštumą, periodiškai atliekant ultragarsinį vaisiaus tyrimą, ir 88 proc. atvejų šis pasirinkimas buvo siejamas su geromis išeitimis (84). Manoma, kad IB tipas yra palankios prognozės ir konservatyvi nėštumo priežiūra gali būti pirmo pasirinkimo gydymo variantas (70). IIA tipo dvyniui „pompai“, kuriam dar nėra stebimų kardiovaskulinės sistemos patologijų, dėl pasireiškiančio dvyniui „parazitui“ vandenės, poodinės edemos, polihidramniono ar kitų sparčiai skatinančių svorio prieaugį priežasčių, gresia priešlaikinis gimdymas, todėl siūloma taikyti prenatalinį intervencinį gydymą (70). Esant IIB tipui, reikia neatidėliotinai apsvarstyti intervencinio gydymo taktiką (70). Dvynių grįžtamoji arterinė perfuzija iki 50 proc. atvejų siejama su savaiminiu persileidimu (85). Todėl moksliniame pasaulyje kyla diskusija, kada tinkamiausia taikyti intervencinius gydymo būdus. Iki šiol nėra

tikslaus atsakymo į šį klausimą: yra įrodymų, kad lazerinė vaisiaus redukcija nuo 13 iki 16 nėštumo savaičių žymiai sumažina prieššlaikinio gimdymo ir staigios intrauterinės vaisiaus žūties riziką (86). Kiti tyrimai rodo, kad aukštesnis išgyvenamumas stebimas, kuomet virkštelės okliuzija atliekama po 18 nėštumo savaitės (87). Nors DGAP chirurginio gydymo galimybių daug, kol kas nė viena iš jų neturi aiškiai įrodyto pranašumo prieš kitus, todėl metodikos pasirinkimas ir atlikimo laikas priklauso nuo gydytojo patirties, dvynių būklės sunkumo, ligos dinamikos bei pacientės pageidavimų (67). Nesant galimybių atlikti vieną iš aukščiau išvardintų procedūrų, galima pasirinkti konservatyvų būklės stebėjimą. Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti ultragarsinį tyrimą dėl galimo dvynio „pompos“ širdies nepakankamumo išsivystymo rizikos. Esant „donoro“ polihidramnionui, pagal poreikį gali būti taikomos gydomosios amniocentezės, sumažinant vidinį amnioninį spaudimą, bet šis gydymo metodas nepašalina komplikacijos priežastis (75). Literatūroje yra nurodoma, kad galima skirti preparatus, mažinančius gimdos aktyvumą ir vaisiaus vandenų kiekį (indometaciną) (88). Gliukokortikosteroidų skyrimas galimas siekiant brandinti vaisiaus plaučius dėl grėšiančio prieššlaikinio gimdymo. Esant sunkioms vaisiaus anomalijos arba dėl kitų priežasčių, nėščioji gali pageidauti nutraukti nėštumą, todėl tokia taktika turi būti aptarta su paciente.

Dvynio „siurblio“ mirtingumas siekia 100 procentų dėl nesuderinamų su gyvybe vystymosi anomalijų (89). Tačiau dvynio „pompos“ išgyvenamumas padidėja daugiau nei 80 proc. taikant vieną iš intervencinių gydymo būdų, kai nutraukiamos dvynius jungiančios kraujagyslės (86).

## **IŠVADOS IR PASIŪLYMAI**

Monochorioninis nėštumas pasižymi tam tikromis tik jam būdingomis komplikacijomis. Nors šios komplikacijos pasireiškia retai, jos siejamos su didesniu perinataliniu mirtingumu, prieššlaikinio gimdymo dažniu ir sunkiais neurologiniais vaikų pažeidimais po gimimo. Monochorioninio komplikuoto nėštumo priežiūra turi būti vykdoma Perinatologijos centre, kur būtų užtikrinta daugiadalykės gydytojų specialistų (akušerių ginekologų, neonatologų, anesteziologų reanimatologų) komandos priežiūra. Priklausomai nuo komplikacijos sunkumo, nėštumo laiko ir vaisių būklės, gali būti taikomi skirtingi gydymo metodai, iš kurių placentos kraujagyslių anastomozų suardymas siejamas su geriausiomis išeitimis. Svarbu nepamiršti, kad glaudus gydytojo ir pacientės bendradarbiavimas, visapusiškas, individualizuotas, dėmesingas ir rūpestingas požiūris į nėščiąją gali padėti laiku suteikti tinkamą pagalbą, optimizuoti rezultatus ir išvengti diagnostikos ir gydymo klaidų.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Collins J. Global epidemiology of multiple birth. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(3):45–52.
2. Murray SR, Norman JE. Multiple pregnancies following assisted reproductive technologies--a happy consequence or double trouble? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(4):222–7.
3. Norwitz ER, Edusa V, Park JS. Maternal physiology and complications of multiple pregnancy. *Semin Perinatol*. 2005;29(5):338–48.
4. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4):305–15.
5. Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol*. 2012;36(3):156–61.
6. Glinianaia SV, Obeyesekere MA, Sturgiss S, Bell R. Stillbirth and neonatal mortality in monochorionic and dichorionic twins: a population-based study. *Hum Reprod*. 2011;26(9):2549–57.
7. Chalouhi GE, Marangoni MA, Quibel T, Deloison B, Benzina N, Essaoui M, et al. Active management of selective intrauterine growth restriction with abnormal Doppler in monochorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn*. 2013;33(2):109–15.
8. Collins J. Global epidemiology of multiple birth. *Reprod Biomed Online*. 2007;15 Suppl 3:45–52.
9. Lewi L, Gucciardo L, Van Mieghem T, de Koninck P, Beck V, Medek H. Monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and risk stratification. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(3):121–33.
10. Shanahan MA, Bebbington MW. Placental Anatomy and Function in Twin Gestations. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):99–116.
11. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(2):417–26.
12. Nikkels PGJ, Hack KEA, van Gemert MJC. Pathology of twin placentas with special attention to monochorionic twin placentas. *J Clin Pathol*. 2008;61(12):1247–53.
13. Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(1):3–18.

14. Couck I, Lewi L. The Placenta in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome and Twin Anemia Polycythemia Sequence. *Twin Res Hum Genet.* 2016;19(3):184–90.
15. Bamberg C, Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;58:55–65.
16. Kontopoulos E, Chmait RH, Quintero RA. Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Definition, Staging, and Ultrasound Assessment. *Twin Res Hum Genet.* 2016;19(3):175–83.
17. Zhao DP, de Villiers SF, Slaghekke F, Walther FJ, Middeldorp JM, Oepkes D. Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas. *Placenta.* 2013;34(7):589–93.
18. Djaafri F, Stirnemann J, Mediouni I, Colmant C, Ville Y. Twin-twin transfusion syndrome - What we have learned from clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(6):367–75.
19. Moon-Grady AJ. Fetal echocardiography in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Perinatol.* 2014;31 Suppl 1:S31-38.
20. Lewi L, Deprest J, Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(1):19–30.
21. Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ, Wee L, Fisk NM, Gardiner HM. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart.* 2002;88(3):271-7.
22. Rotar IC, Zaharie G, Staicu A, Preda A, Mureşan D. Fetal cardiovascular alterations in twin-to-twin transfusion syndrome. *Med Pharm Rep.* 2020;93(1):5–11.
23. Nicholas L, Fischbein R, Falletta L, Baughman K. Twin–Twin Transfusion Syndrome and Maternal Symptomatology—An Exploratory Analysis of Patient Experiences When Reporting Complaints. *J Patient Exp.* 2018;5(2):134–9.
24. Fischbein R, Nicholas L, Aultman J, Baughman K, Falletta L. Twin-twin transfusion syndrome screening and diagnosis in the United States: A triangulation design of patient experiences. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200087.
25. WAPM Consensus Group on Twin-to-Twin Transfusion, Baschat A, Chmait RH, Deprest J, Gratacós E, Hecher K, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *J Perinat Med.* 2011;39(2):107–12.

26. Akušerinė metodika\_Daugiavaisis nėštuma\_SAM\_2019 07 14.pdf [Internet]. [cited 2023 Mar 12]. Available from:  
[https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos\\_sritys/Programos\\_ir\\_projektai/Sveicarijos\\_parama/Akuserines%20metodikos/Daugiavaisis%20nestumas.pdf](https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Programos_ir_projektai/Sveicarijos_parama/Akuserines%20metodikos/Daugiavaisis%20nestumas.pdf)
27. van Klink JMM, Koopman HM, Rijken M, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Survivors of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res Hum Genet.* 2016;19(3):255–61.
28. Miller JL. Twin to twin transfusion syndrome. *Transl Pediatr.* 2021;10(5):1518–29.
29. Khalil A, Cooper E, Townsend R, Thilaganathan B. Evolution of Stage 1 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): Systematic Review and Meta-Analysis. *Twin Res Hum Genet.* 2016;19(3):207–16.
30. Ferschl MB, Feiner J, Vu L, Smith D, Rollins MD. A Comparison of Spinal Anesthesia Versus Monitored Anesthesia Care With Local Anesthesia in Minimally Invasive Fetal Surgery. *Anesth Analg.* 2020;130(2):409–15.
31. Ruano R, Rodo C, Peiro JL, Shamsirsaz AA, Haeri S, Nomura ML. Fetoscopic laser ablation of placental anastomoses in twin-twin transfusion syndrome using “Solomon technique.” *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):434–9.
32. Akkermans J, Peeters SHP, Klumper FJ, Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D. Twenty-Five Years of Fetoscopic Laser Coagulation in Twin-Twin Transfusion Syndrome: A Systematic Review. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(4):241–53.
33. Slaghekke F, Lewi L, Middeldorp JM, Weingertner AS, Klumper FJ, Dekoninck P. Residual anastomoses in twin-twin transfusion syndrome after laser: the Solomon randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):285.e1-7.
34. Salomon LJ, Ortqvist L, Aegerter P, Bussieres L, Staracci S, Stirnemann JJ, et al. Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):444.e1-7.
35. Baud D, Windrim R, Keunen J, Kelly EN, Shah P, van Mieghem T, et al. Fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome before 17 and after 26 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):197.e1-7.
36. Mari G, Roberts A, Detti L, Kovanci E, Stefos T, Bahado-Singh RO, et al. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Sep;185(3):708–15.



37. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;118(4):928–40.
38. Conte G, Righini A, Griffiths PD, Rustico M, Lanna M, Mackie FL, et al. Brain-injured Survivors of Monochorionic Twin Pregnancies Complicated by Single Intrauterine Death: MR Findings in a Multicenter Study. *Radiology.* 2018;288(2):582–90.
39. Bamberg C, Hecher K. Twin-to-twin transfusion syndrome: Controversies in the diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022 Nov;84:143–54.
40. Tollenaar LSA, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Haak MC, Oepkes D, et al. Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Perinatal Management, and Outcome. *Twin Res Hum Genet.* 2016;19(3):222–33.
41. Moaddab A, Nassr AA, Espinoza J, Ruano R, Bateni ZH, Shamshirsaz AA, et al. Twin anemia polycythemia sequence: a single center experience and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;205:158–64.
42. Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FPHA, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Obstet Gynecol.* 2008;112(4):753–8.
43. Tollenaar LSA, Slaghekke F, Lewi L, Colmant C, Lanna M, Weingertner AS, et al. Spontaneous twin anemia polycythemia sequence: diagnosis, management, and outcome in an international cohort of 249 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):213.e1-213.e11.
44. de Villiers SF, Slaghekke F, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, Lopriore E. Placental characteristics in monochorionic twins with spontaneous versus post-laser twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta.* 2013;34(5):456–9.
45. Wang X, Li L, Zhao Y, Wei Y, Yuan P. Longer distance between umbilical cord insertions is associated with spontaneous twin anemia polycythemia sequence. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(2):229–34.
46. Lopriore E, van den Wijngaard JPHM, Middeldorp JM, Oepkes D, Walther FJ, van Gemert MJ, et al. Assessment of feto-fetal transfusion flow through placental arterio-venous anastomoses in a unique case of twin-to-twin transfusion syndrome. *Placenta.* 2007;28(2–3):209–11.

47. Baschat AA, Miller JL. Pathophysiology, diagnosis, and management of twin anemia polycythemia sequence in monochorionic multiple gestations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;84:115–26.
48. Luminoso D, Figueira CO, Marins M, Peralta CFA. Fetal brain lesion associated with spontaneous twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):721–2.
49. Straňák Z, Korček P, Hympánová L, Kynčl M, Krofta L. Prenatally Acquired Multiple Limb Ischemia in a Very Low Birth Weight Monochorionic Twin. *Fetal Diagn Ther.* 2017;41(3):237–8.
50. Couck I, Valenzuela I, Russo F, Lewi L. Spontaneous regression of twin anemia-polycythemia sequence presenting in first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(6):839–40.
51. Khalil A, Gordijn S, Ganzevoort W, Thilaganathan B, Johnson A, Baschat AA, et al. Consensus diagnostic criteria and monitoring of twin anemia-polycythemia sequence: Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Sep;56(3):388–94.
52. Hill KM, Masoudian P, Fung-Kee-Fung K, El Demellawy D. Intrauterine Interventions for the Treatment of Twin Anemia-Polycythemia Sequence: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(7):981–91.
53. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9935):2144–51.
54. Slaghekke F, Favre R, Peeters SHP, Middeldorp JM, Weingertner AS, van Zwet EW, et al. Laser surgery as a management option for twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):304–10.
55. Diehl W, Glosemeyer P, Tavares De Sousa M, Hollwitz B, Ortmeyer G, Hecher K. Twin anemia-polycythemia sequence in a case of monoamniotic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):108–11.
56. Nassr AA, Popek EJ, Espinoza J, Sanz Cortes M, Belfort MA, Shamshirsaz AA. Twin anemia polycythemia sequence: Successful laser photocoagulation treatment and placental histopathological findings. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(5):916–9.
57. Tollenaar LSA, Slaghekke F, Lewi L, Ville Y, Lanna M, Weingertner A, Ryan G, Arévalo S, Khalil A, Brock CO, Klaritsch P, Hecher K, Gardener G, Bevilacqua E, Kostyukov KV, Bahtiyar MO, Kilby MD, Tiblad E, Oepkes D, Lopriore E;

- Collaborators. Treatment and outcome of 370 cases with spontaneous or post-laser twin anemia-polycythemia sequence managed in 17 fetal therapy centers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):378-387.
58. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FPHA, Walther FJ. Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenat Diagn.* 2010;30(3):251–5.
  59. Verbeek L, Slaghekke F, Hulzebos CV, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Hypoalbuminemia in donors with twin anemia-polycythemia sequence: a matched case-control study. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(4):241–5.
  60. Verbeek L, Slaghekke F, Favre R, Vieujoz M, Caviglioli F, Lista G, et al. Short-Term Postnatal Renal Function in Twin Anemia-Polycythemia Sequence. *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(3):192–7.
  61. Visser GL, Tollenaar LSA, Bekker V, Te Pas AB, Lankester AC, Oepkes D, et al. Leukocyte Counts and Other Hematological Values in Twin-Twin Transfusion Syndrome and Twin Anemia-Polycythemia Sequence. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(2):123–8.
  62. Gibson JL, Castleman JS, Meher S, Kilby MD. Updated guidance for the management of twin and triplet pregnancies from the National Institute for Health and Care Excellence guidance, UK: What’s new that may improve perinatal outcomes? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Feb;99(2):147–52.
  63. Kashireddy P, Larson A, Minturn L, Ernst L. Case Report of Autopsy and Placental Examination After Radiofrequency Ablation of an Acardiac Twin. *Lab Med.* 2015;46(3):248–53.
  64. van Gemert MJ, van den Wijngaard JP, Vandenbussche FP. Twin reversed arterial perfusion sequence is more common than generally accepted. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103(7):641-3.
  65. Hans P. Twin Reversed Arterial Perfusion. *Cureus.* 2022;14(11):e31116.
  66. Chen YY, Huang CC, Yang CY, Chiu TH, Ho M. Twin reversed arterial perfusion syndrome in a monochorionic monoamniotic twin pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(1):177–80.
  67. Brock CO, Johnson A. Twin reverse arterial perfusion: Timing of intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;84:127–42.
  68. van Lier MGJTB, Lopriore E, Vandenbussche FPHA, Streekstra GJ, Siebes M, Nikkels PGJ, et al. Acardiac twinning: High resolution three-dimensional

- reconstruction of a low resistance case. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016;106(3):213–7.
69. Dhanju G, Breddam A. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: A case report and a brief literature review. *Radiol Case Rep*. 2022;17(5):1682–91.
  70. Vitucci A, Fichera A, Fratelli N, Sartori E, Prefumo F. Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence: Current Treatment Options. *Int J Womens Health*. 2020;12:435–43.
  71. Amorosa JMH, Cleary-Goldman J, D’Alton ME. Physiologic Effects of Multiple Pregnancy on Mother and Fetus. *Fetal and Neonatal Physiology*. Elsevier; 2017;167-176.e2.
  72. Blaicher W, Repa C, Schaller A. Acardiac twin pregnancy: associated with trisomy 2: case report. *Hum Reprod*. 2000;15(2):474–5.
  73. Moore CA, Buehler BA, McManus BM, Harmon JP, Mirkin LD, Goldstein DJ. Acephalus-acardia in twins with aneuploidy. *Am J Med Genet Suppl*. 1987;3:139–43.
  74. Ruiz-Cordero R, Birusingh RJ, Pelaez L, Azouz M, Rodriguez MM. Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence (TRAPS): An Illustrative Series of 13 Cases. *Fetal Pediatr Pathol*. 2016;35(2):63–80.
  75. Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn*. 2005;25(9):796-806.
  76. Kinsel-Ziter ML, Cnota JF, Crombleholme TM, Michelfelder EC. Twin-reversed arterial perfusion sequence: pre- and postoperative cardiovascular findings in the “pump” twin. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Nov;34(5):550–5.
  77. Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, Deprest J, Nicolaides KH. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(3):213.e1-4.
  78. van Gemert MJC, Ross MG, van den Wijngaard JPHM, Nikkels PGJ. Acardiac twin pregnancies part VI: Why does acardiac twinning occur only in the first trimester? *Birth Defects Res*. 2021;113(9):687–95.
  79. Kedarnath Das MD. ACARDIACUS ANCEPS. *An International Journal of Obstetrics &* 1902;2(4):341-355.
  80. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(3):907–12.

81. Lu J, Ting YH, Law KM, Lau TK, Leung TY. Radiofrequency ablation for selective reduction in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2013;34(4):211–6.
82. Lee H, Bebbington M, Crombleholme TM, North American Fetal Therapy Network. The North American Fetal Therapy Network Registry data on outcomes of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(4):224–9.
83. Sugibayashi R, Ozawa K, Sumie M, Wada S, Ito Y, Sago H. Forty cases of twin reversed arterial perfusion sequence treated with radio frequency ablation using the multistep coagulation method: a single-center experience. *Prenat Diagn.* 2016;36(5):437–43.
84. Jelin E, Hirose S, Rand L, Curran P, Feldstein V, Guevara-Gallardo S, et al. Perinatal outcome of conservative management versus fetal intervention for twin reversed arterial perfusion sequence with a small acardiac twin. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(3):138–41.
85. van Gemert MJC, Umur A, van den Wijngaard JPHM, VanBavel E, Vandenbussche FPHA, Nikkels PGJ. Increasing cardiac output and decreasing oxygenation sequence in pump twins of acardiac twin pregnancies. *Phys Med Biol.* 2005;50(3):N33-42.
86. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):6–14.
87. Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(2):123–9.
88. Ash K, Harman CR, Gritter H. TRAP sequence--successful outcome with indomethacin treatment. *Obstet Gynecol.* 1990;76(5 Pt 2):960–2.
89. Buyukkaya A, Tekbas G, Buyukkaya R. Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP) Sequence; Characteristic Gray-Scale and Doppler Ultrasonography Findings. *Iran J Radiol.* 2015;12(3):e14979.