DOI: 10.56871/UTJ.2024.64.60.003
УДК 618.33-089+616-007-053.1+618.2+614.1+314.422.22

ФЕТАЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА: ИСТОРИЯ ВОПРОСА, СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ И ПРОБЛЕМЫ

© Елена Ивановна Краснова, Дарья Юрьевна Лакомова, Людмила Александровна Дерюгина

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Контактная информация: Елена Ивановна Краснова — к.м.н., доцент кафедры хирургии детского возраста. E-mail: krasnovasaratov@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1060-9517 SPIN:5483-0762

Для цитирования: Краснова Е.И., Лакомова Д.Ю., Дерюгина Л.А. Фетальные вмешательства: история вопроса, современные достижения, перспективы развития и проблемы // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 34–43. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.64.60.003

Поступила: 16.05.2024 ***Одобрена: 14.06.2024*** ***Принята к печати: 01.09.2024***

РЕЗЮМЕ. Фетальная хирургия становится сегодня одним из ведущих направлений в лечении врожденных пороков развития плода. С момента первого документально подтвержденного фетального вмешательства прошло уже более 60 лет. Несмотря на очевидные перспективы, развитие фетальной медицины сопряжено с множеством медицинских, технических, юридических и этических проблем. В статье представлена история становления данной области медицины в мире и России, современные подходы к хирургическим вмешательствам у плода, рассмотрены актуальные проблемы определения показаний к антенатальной коррекции различной патологии, необходимости адекватного купирования болевой чувствительности плода и устранения или минимизации рисков для матери. В настоящее время в мировой практике используются как открытые хирургические операции на плоде, так и малоинвазивные фетоскопические методики, а также оперативное лечение плода в процессе родов (EXIT, Ex Utero Intrapartum Treatment). Кроме хирургических активно развиваются методы терапевтического воздействия на плод, как через систему кровообращения матери, так и непосредственное внутриматочное внутрисосудистое введение лекарственных препаратов. Резюмировав мнение авторитетных специалистов медицины и юриспруденции о перспективах развития данной области, авторы описали спорные моменты, остановились на этических и правовых вопросах. Несомненно, фетальная хирургия является наукоемкой и высокотехнологичной областью медицины, требует высокого уровня финансирования и кадрового обеспечения, нормативно-правового регулирования, информационной прозрачности. Однако развитие данной области соответствует принципам гуманизма, высокой ценности человеческой жизни, когда каждый член общества может и должен рассчитывать на всестороннюю помощь и поддержку со стороны всего общества.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фетальная хирургия, врожденные пороки развития, плод как пациент, боль плода, внутриутробные вмешательства, неонатальная смертность, лечение плода

FETAL INTERVENTIONS: THE HISTORY, MODERN ACHIEVEMENTS, DEVELOPMENT PROSPECTS AND PROBLEMS

© Elena I. Krasnova, Darya Yu. Lakomova, Lyudmila A. Derjugina

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov 410012 Russian Federation

Contact information: Elena I. Krasnova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery. E-mail: krasnovasaratov@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1060-9517 SPIN:5483-0762

For citation: Krasnova EI, Lakomova DYu, Derjugina LA. Fetal interventions: the history, modern achievements, development prospects and problems. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):34–43. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.64.60.003

Received: 16.05.2024 ***Revised: 14.06.2024*** ***Accepted: 01.09.2024***

ABSTRACT. Fetal surgery is becoming today one of the leading areas in the treatment of congenital malformations of the fetus. More than 60 years have passed since the first documented fetal intervention happened. Despite the obvious prospects, the development of fetal medicine is associated with many medical, technical, legal and ethical problems. The article presents the history of the formation of this field of medicine in the world and in Russia, modern approaches to surgical interventions in the fetus, considers current problems of determining indications for antenatal correction of various pathologies, the need for adequate relief of pain sensitivity in the fetus and eliminating or minimizing risks for the mother. Currently, in world practice, both surgical operations on the fetus and minimally invasive fetoscopic techniques, as well as intrapartum surgical treatment of the fetus (EXIT, Ex Utero Intrapartum Treatment), are used. In addition to surgical methods, therapeutic methods are being actively developed, both using mother's circulatory system and intrauterine intravascular administration of drugs. Summarizing the opinion of authoritative specialists in medicine and law on the prospects for the development of this field, the authors presented their views and focused on ethical and legal issues. Undoubtedly, fetal surgery is a science-intensive and high-tech field of medicine that requires a high level of funding and staffing, legal regulation, and information transparency. However, the development of this area corresponds to the principles of humanism, the high value of human life, when every member of society can and should count on comprehensive help and support from the entire society.

KEYWORDS: fetal surgery, congenital malformations, fetus as a patient, fetal pain, intrauterine interventions, neonatal mortality, fetal medicine

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки развития (ВПР) являются одной из основных причин ранней неонатальной смертности в России [7], в большинстве случаев требуют многоэтапного хирургического лечения, длительного пребывания в стационаре, нередко приводят к инвалидизации, наносят эмоциональный вред семье, требуют больших финансовых затрат в системе здравоохранения.

В настоящее время фетальные вмешательства становятся одним из ведущих направлений в коррекции ряда ВПР [40]. Попытки внутриутробного лечения за последние 40 лет трансформировались от экспериментальных исследований до сложных эндоскопических и хирургических операций, направленных на снижение показателей перинатальной смертности и повышение качества жизни в постнатальном периоде. Развитие дородовой хирургии плода тесно связано с внедрением методов пренатальной визуализации, расширением возможностей генетических исследований, а также пренатального консультирования.

В данном обзоре представлена история развития фетальной хирургии, современное состояние проблемы, возможные риски для матери и плода, причины неблагоприятных исходов, а также перспективы развития и этические вопросы этой области. В рамках рассматриваемой темы подчеркнута растущая актуальность проблемы определения показаний к антенатальным вмешательствам. Изложена необходимость своевременной диагностики и исключения из перечня пациентов группы плодов с тяжелыми пороками развития, при которых их внутриутробная коррекция не может изменить фатальный характер патологии, а также группы с благоприятным течением заболевания, когда дородовое лечение не показано.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ФЕТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Первое документально подтвержденное фетальное вмешательство произошло в 1963 году

в Окленде, Новая Зеландия, когда сэр William Liley с целью лечения гемолитической анемии плода производил фетальную гемотрансфузию [29]. Однако «отцом» фетальной хирургии по праву считается Michael Harrison, который основал первый в США центр лечения плода в Калифорнийской детской больнице Университета Сан-Франциско. Бурное развитие антенатальной ультразвуковой диагностики в 1970–1980-х годах происходило параллельно с развитием фетоскопии и фетальной хирургии. И вскоре стало ясно, что для успешного развития фетальной медицины необходимо экспериментальное моделирование пороков развития плода с последующим изучением эффективности и безопасности внутриутробных вмешательств как для плода, так и для матери. Экспериментальная методология M. Harrison и A. DeLorimier для работы на моделях животных, состоящая из 4 основных этапов (хирургическим путем создать повреждение, оценить патофизиологию полученного состояния, провести лечение и изучить полученные физиологические эффекты) была быстро принята и в данный момент остается «золотым стандартом» для первоначальных исследований в области дородовых вмешательств [27]. В качестве экспериментальных моделей до настоящего времени используются плоды овец и приматов. Таким образом, были смоделированы различные пороки развития, такие как гидроцефалия, миеломенингоцеле, обструктивные уропатии (гидронефроз и инфравезикальная обструкция). В 1982 году M. Harrison и соавт. выполнили первую успешную установку везикоамниального шунта [20], а Clewell — вентрикулоамниального шунта при гидроцефалии плода [13].

Освещение в средствах массовой информации первых успехов фетальной хирургии вызвало неоднозначную реакцию со стороны мирового сообщества, что потребовало от родоначальников этой области проведения серьезной организационной работы. В июле 1982 года многопрофильная группа из 24 экспертов из 13 центров и 5 стран в результате обсуждения выдвинула рекомендации, которые являются по настоящее время основой практической хирургии матери и плода [22]. Четыре года спустя были опубликованы первые результаты хирургического лечения гидроцефалии плода, которые оказались неутешительными, что привело к добровольному отказу от антенатальной коррекции данной патологии на 20 лет [20]. В 1984 году был издан первый учебник фетальной медицины «Нерожденный пациент: пренатальная диагностика и лечение» (авторы Harrison M., Golbus M., Filly R.), а в 1986 году основан журнал «Диагностика и терапия плода».

Участники первого заседания Международной ассоциации фетальной медицины и хирургии (1982) впервые предложили ряд основополагающих принципов организации и проведения внутриутробных вмешательств у человека, регламентирующих работу учреждений и специалистов данной области [19].

В период с 1983 по 1989 год M. Harrison и его команда выполнили 6 открытых операций у плода при врожденной диафрагмальной грыже (ВДГ). Несмотря на многообещающие результаты экспериментальных исследований на плодах ягнят, послеоперационная летальность человеческих плодов составила 77% [20]. В последующем стало ясно, что плоды с тяжелой ВДГ, у которых печень расположена в грудной полости, имеют плохой прогноз для жизни, несмотря на предпринятое антенатальное хирургическое вмешательство. В то же время плоды с более легким вариантом могут быть оперированы после рождения [21]. Данное утверждение привело к мораторию на гистеротомическую хирургическую коррекцию ВДГ.

С 1992 по 1997 год команда M. Harrison на основании результатов экспериментальных исследований разработала метод временной трахеальной окклюзии плода (PLUG, plug the lung until it grows) и метод реверсии трахеального окклюдера в родах при сохранении плацентарного кровообращения (EXIT, Ex Utero Intrapartum Treatment). Эти исследования стали основой для антенатального предотвращения легочной гипоплазии у плодов с ВДГ [18, 44].

Еще один важный этап в развитии фетальной терапии и хирургии — смещение акцентов с предотвращения антенатальной гибели к снижению рисков постнатальной инвалидизации при курабельных пороках развития, таких как спинномозговая грыжа. Экспериментальные исследования на моделях животных показали значительное улучшение неврологической функции и обратное развитие синдрома Арнольда–Киари II после антенатального устранения порока [31]. Однако применение фетоскопических методик у плода человека сопровождалось высокой летальностью, что послужило причиной перехода на гистеротомический метод. В настоящее время сравнительная оценка эффективности эндоскопиче-

ских и открытых методик при лечении спинномозговой грыжи плода продолжается [26].

В 1986 году в ходе доклада Manning о первых результатах ведения национальных реестров был озвучен призыв к проведению рандомизированных контролируемых исследований в области фетальной хирургии и терапии [19]. В настоящее время в Европе (Eurofetus) и США (North American Fetal Therapy Network, NAFTNet) созданы медицинские организации, регламентирующие работу Центров фетальной хирургии в части стандартов оказания медицинской помощи, а также осуществляющие оценку их деятельности [16, 32].

В России в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России с 2009 года ведутся исследования в области фетальной терапии и хирургии, в том числе экспериментальные. В настоящее время в учреждении накоплен опыт антенатальной лазерной коагуляции артерий при крестцово-копчиковой тератоме плода, нефроамниального и везикоамниального шунтирования при обструктивных уропатиях, лечения фето-фетального трансфузионного синдрома, трахеальной окклюзии при ВДГ, внутриутробной внутрисосудистой гемотрансфузии, проводятся исследования эффективности антенатальной коррекции спинномозговой грыжи и пороков сердца плода [1]. С 2016 года проходят съезды Российской ассоциации специалистов медицины плода.

ВИДЫ ФЕТАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

В настоящее время с лечебной целью в мире применяются следующие виды фетальных вмешательств.

1. Открытое вмешательство (путем гистеротомии с сохранением плацентарного кровообращения) для коррекции спинномозговой грыжи плода микрохирургическим доступом (длиной 15–20 мм) с последующим закрытием дефекта твердой мозговой оболочки [14, 34].

2. Минимально инвазивные процедуры (чрескожное вмешательство под ультразвуковым контролем и фетоскопическая хирургия) для антенатального дренирования мочевых путей при обструктивных уропатиях (нефроамниальное и везикоамниальное шунтирование) [1, 14, 33, 36], фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме [16, 34, 37, 39], фетоскопической трахеальной окклюзии у плодов с ВДГ для предотвращения легочной гипоплазии [9, 15, 18, 36, 44]; фетоскопического торакоамниального шунтирования при гидротораксе плода [28, 30, 43], фетоскопической лазерной абляции сосудов опухоли при крестцово-копчиковой тератоме плода [1, 33, 45].

3. Фетальные терапевтические процедуры (назначение лекарственной терапии матери с целью воздействия на плод). Экспериментально подтверждена возможность доставки в организм плода препаратов генной терапии и стволовых клеток [37, 39].

4. Интранатальная терапия (EXIT, Ex Utero Intrapartum Treatment) используется для интранатального восстановления проходимости дыхательных путей, обструкция которых вызвана врожденным пороком развития, опухолевой компрессией; для удаления трахеального окклюдера у плодов с ВДГ; проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и разделения сиамских близнецов [25, 34, 42].

5. Внутриматочная внутрисосудистая гемотрансфузия для лечения гемолитической болезни плода на сроке 18–35 недель гестации.

ПРОБЛЕМЫ ФЕТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Боль плода. Несмотря на уникальность и перспективность фетальной хирургии, последняя представляет собой особую проблему, в первую очередь для анестезиологов, так как на всех этапах внутриутробного вмешательства необходимо учитывать физиологию и плода, и матери [8]. В связи с этим особое внимание уделяется исследованиям по оценке осознания боли плодом.

Боль — острая стрессовая реакция, имеющая долгосрочные негативные последствия [35]. Несмотря на небольшое количество работ в этом направлении и отсутствие доказательной базы относительно четкого гестационного возраста формирования чувства боли, известные факты об эмбриологии нервной системы свидетельствуют о том, что плод воспринимает боль уже с 20-й недели [12]. Кроме того, нельзя не принимать во внимание, что механизмы ингибирования боли у плода развиты недостаточно. Установлено, что, несмотря на седативное действие ряда нейроингибирующих веществ, таких как прогестерон, аллопрегненолон, прегненалон и простагландин D237, последние не могут обеспечить адекватную анестезию и защитить плод от внешних ноцицептивных раздражителей [11]. В то же время препараты, используемые для обезболивания

матери, проникают через плаценту лишь частично и не могут гарантировать достаточное обезболивание плоду. Это необходимо принимать во внимание при проведении различных антенатальных инвазивных манипуляций, поскольку лечение боли у плода, новорожденного и ребенка является медицинским и этическим обязательством врача [17].

Риски для матери. Результаты большого количества исследований указывают на высокий риск преждевременных родов после вмешательства на плоде [15]. Некоторые работы подчеркивают иммунную составляющую в патогенезе данного осложнения. Так, повышенные уровни провоспалительных цитокинов и материнских активированных Т-клеток в пуповинной крови были обнаружены у плодов, перенесших хирургическое лечение миеломенингоцеле внутриутробно. Однако окончательного ответа на вопрос, влияет ли хирургическое вмешательство на плоде на развитие иммуноопосредованной плацентарной патологии как основной причины преждевременных родов, в настоящее время нет [24]. Так, недавно проведен сравнительный анализ результатов гистологического и иммуногистохимического исследования ткани плаценты матерей двух групп (с перенесенным хирургическим вмешательством на плоде и без вмешательства). Установлено, что в группе, где применялась фетальная хирургия, количество преждевременных родов по причине отхождения околоплодных вод регистрировалось в 45% случаев, тогда как в группе без хирургического вмешательства на плоде — в 15%. При этом значимых патоморфологических изменений плаценты, а также достоверных различий групп по уровням экспрессии CD4+, CD8+, CD56+, CD163+ и CD138+ /синдекан-1 Т-клетки в плацентарной ткани не выявлено [24]. Гипотеза о ведущей роли сосудистой мальперфузии плаценты в генезе преждевременных родов после фетальных вмешательств не нашла подтверждения в ходе исследования [23]. Установлено, что при внутриутробном вмешательстве в 75% случаев созревание ворсин плаценты соответствовало гестационному возрасту, а в ряде случаев регистрировалось его ускорение.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФЕТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ И ТЕРАПИИ

Ключевыми для развития фетальной хирургии, на наш взгляд, должны являться следующие факторы:

- продолжение качественных экспериментальных исследований на моделях животных с целью совершенствования знаний о патогенезе и патоморфологии аномалий развития и возможностях их коррекции;
- проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, результаты которых должны быть достоянием мировой медицинской общественности;
- изучение долгосрочных результатов фетальных вмешательств как для ребенка, так и для матери, ее соматического и репродуктивного здоровья, а также здоровья ее будущих детей;
- формирование группы плодов, которым показано фетальное хирургическое вмешательство с учетом целесообразности, технической возможности и эффективности, а также степени риска для матери;
- совершенствование хирургических, в первую очередь малоинвазивных методов, инструментария, оборудования;
- сосредоточение высококвалифицированных специалистов диагностического, терапевтического и хирургического профиля в крупных центрах фетальной хирургии и терапии; централизация службы фетальной медицины;
- ведение регистров учета фетальных вмешательств и их осложнений;
- создание стандартов организации медицинской помощи плоду, регламентирующих показания, гестационный возраст, методы лечения, перечень учреждений, реализующих программу фетальной хирургии;
- соблюдение принципа добровольного информированного согласия семьи на любые вмешательства; предоставление родителям полной и достоверной информации относительно ключевых аспектов предполагаемого внутриутробного вмешательства;
- решение этических вопросов, открытое ведение диалога с общественностью на тему медицинских вмешательств в организм беременной женщины и плода.

ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ФЕТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

С этической точки зрения, прежде всего, важно понимать, кто в случае фетального вмешательства является пациентом — плод

или беременная женщина. Некоторые авторы, опираясь на принятые в обществе этические и правовые нормы, придерживаются позиции, что к плоду следует относиться как к части материнского организма на протяжении всего срока беременности вплоть до рождения, и в этом случае пациент будет только один. Этот подход также принят во многих юрисдикциях, таких как страны-члены Европейского Союза и США. В английском судопроизводстве известны судебные решения, постановившие, что плод не может быть субъектом, имеющим определенные права [10]. Правосубъектность плода является спорным и неопределенным вопросом и в российской юридической практике [5]. Помимо правовых аспектов высказываются опасения, что женщины в дальнейшем могут быть отстранены от обсуждения последствий фетальных вмешательств, поскольку плод может стать основным пациентом или более важным из двух [41]. Именно плод, точнее, будущий ребенок, получает прямую выгоду от хирургической процедуры, чего нельзя сказать о беременной женщине (за исключением, возможно, психологической). В настоящее время в российской юридической литературе чаще встречается точка зрения, что право на жизнь возникает, когда плод готов к продолжению жизни вне утробы матери, и, следовательно, уголовно-правовая охрана человеческой жизни должна начинаться с этого момента [4]. Согласно Конституции Российской Федерации право на жизнь возникает в момент рождения ребенка, то есть в «момент отделения плода от организма матери посредством родов» [3].

Когда новорожденного ребенка лечат от болезни, несмотря на полное отсутствие у него развитого чувства собственного достоинства, мы можем и должны говорить о его клинических интересах и влиянии лечения на его благополучие. Признание аналогичного подхода к плоду повлечет за собой необходимость правового регулирования спорных вопросов в этой области.

В настоящее время в России пока не предусмотрена уголовная ответственность для врача за гибель ребенка до момента его рождения, при этом к сфере акушерства и неонатологии относится почти треть жалоб на ненадлежащее оказание медицинских услуг, поступающих в правоохранительные органы. Следственным комитетом Российской Федерации уже внесено на рассмотрение предложение об уголовной ответственности врача за ятрогенные повреждения у плода [4]. При этом специалисты, входящие в состав пренатального консилиума, руководствуются в своей работе Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1130н от 20.10.2020 года «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”», в котором содержится лишь общая информация, касающаяся маршрутизации беременных с пороками развития плода, рекомендаций по ведению беременных с ВПР плода. В данном документе не приводится перечень ВПР плода, при которых целесообразно прерывание беременности по медицинским показаниям, не определены показания к фетальным вмешательствам [6]. В то же время основная ответственность за принятие решения о прерывании или пролонгировании беременности лежит на самой беременной женщине и членах консилиума.

В связи с этим необходимо развивать систему страхования профессиональной ответственности врача, его юридическую защиту, в том числе в рамках расширения полномочий профессиональных некоммерческих организаций (Национальной медицинской палаты, ассоциаций детских хирургов, неонатологов) [5].

Мнение Русской Православной церкви (РПЦ) относительно проведения диагностики и лечения плода изложено в документе «Основы социальной концепции Русской Православной церкви», раздел XII «Проблемы биоэтики» (2000 год). «Пренатальная диагностика может быть оправдана только в том случае, если предполагается лечение пациента (ребенка во чреве), а не его убийство. Правом на жизнь, любовь и заботу обладает каждый человек, независимо от наличия у него тех или иных заболеваний» [2].

Естественно, развитие области фетальной медицины, в первую очередь, служит принципам гуманизма, решает вопросы здравоохранения и демографии, однако не последним является вопрос финансирования. Поскольку данная сфера является наукоемкой и дорогостоящей, необходимы четкие критерии целесообразности применения методов фетальной терапии с учетом их эффективности и долгосрочных положительных последствий для жизни и здоровья матери и ребенка, а также последующих поколений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи,

прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башмакова Н.В., Косовцова Н.В. Фетальная хирургия: достижения и проблемы. Доктор.Ру. 2017;13(142) — 14(143):31–36.
2. Ковалев В.В. Пренатальная диагностика состояния плода. Учебное пособие. Екатеринбург: УГМУ; 2019.
3. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 № 6-ФКЗ, от 30.12.2008 № 7-ФКЗ, от 05.02.2014 № 2-ФКЗ, от 21.07.2014 № 11-ФКЗ, от 30.12.2008 № 6-ФКЗ и № 8-ФКЗ)
4. Миткинов О.Э., Горбачев В.И. Плод как пациент: правовые коллизии критических состояний в акушерстве и неонатологии. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;4:26–29.
5. Морозов Д.А. Проблемы законодательного регулирования детской хирургии и хирургии плода в российской Федерации. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018;8(2):6–15. DOI:10.30946/2219-4061-2018-8-2-6-15.
6. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”» (зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 № 60869).
7. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Анализ статистических показателей врожденных аномалий как причины ранней неонатальной смерти в Российской Федерации. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(6):60–67. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-60-67.
8. American College of Pediatricians — January 2021. Fetal Pain: What is the Scientific Evidence? Issues Law Med. 2021;36(1):113–122.
9. Basurto D., Russo F.M., Van der Veeken L. et al. Prenatal diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;58:93–106. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.010.
10. Begović D. Maternal-Fetal Surgery: Does Recognising Fetal Patienthood Pose a Threat to Pregnant Women’s Autonomy? Health Care Anal. 2021;29:301–318. DOI: 10.1007/s10728-021-00440-2.
11. Bellieni C.V. Analgesia for fetal pain during prenatal surgery: 10 years of progress. Pediatr Res. 2021;89(7):1612–1618. DOI: 10.1038/s41390-020-01170-2.
12. Bellieni C.V., Vannuccini S., Petraglia F. Is fetal analgesia necessary during prenatal surgery? J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(9):1241–1245. DOI: 10.1080/14767058.2017.1311860.
13. Clewell W.H., Johnson M.L., Meier P.R. et al. A surgical approach to the treatment of fetal hydrocephalus. N Engl J Med. 1982;306:1320–5.
14. Cruz-Martínez R., Chavelas-Ochoa F., Martínez-Rodríguez M. et al. Open Fetal Microneurosurgery for Intrauterine Spina Bifida Repair. Fetal Diagn Ther. 2021;48(3):163–173. DOI: 10.1159/000513311.
15. Deprest J.A., Nicolaides K.H., Benachi A., Gratacos E. et al. TOTAL Trial for Severe Hypoplasia Investigators. Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia. N Engl J Med. 2021;385(2):107–118. DOI: 10.1056/NEJMoa2027030.
16. Deprest J.A., Flake A.W., Gratacos E. et al. The making of fetal surgery. Prenat Diagn. 2010;30:653–67.
17. Derbyshire S.W., Bockmann J.C. Reconsidering fetal pain. J Med Ethics. 2020;46(1):3–6. DOI: 10.1136/medethics-2019-105701.
18. DiFiore J.W., Fauza D.O., Slavin R. et al. Experimental fetal tracheal ligation and congenital diaphragmatic hernia: a pulmonary vascular morphometric analysis. J Pediatr Surg. 1995;30:917–923.
19. Evans L.L., Harrison M.R. Modern fetal surgery — a historical review of the happenings that shaped modern fetal surgery and its practices. Transl Pediatr. 2021;10(5):1401–1417. DOI: 10.21037/tp-20-114.
20. Harrison M.R. The University of California at San Francisco Fetal Treatment Center: a personal perspective. Fetal Diagn Ther. 2004;19:513–524.
21. Harrison M.R., Adzick N.S., Bullard K.M. et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. J Pediatr Surg. 1997;32:1637–1642.
22. Harrison M.R., Filly R.A., Golbus M.S. et al. Fetal treatment 1982. N Engl J Med. 1982;307:1651–1652.

23. Jaiman S., Romero R., Bhatti G. et al. The role of the placenta in spontaneous preterm labor and delivery with intact membranes. J Perinat Med. 2022;50(5):553–566. DOI: 10.1515/jpm-2021-0681.
24. Jeanty C., Derderian S.C., Mackenzie T.C. Maternal-fetal cellular trafficking: clinical implications and consequences. Curr Opin Pediatr. 2014;26(3):377–382. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000087.
25. Joshi H., Packiasabapathy S. Anesthetic Management of Ex Utero Intrapartum Treatment (EXIT) and Fetal Surgery. 2023 May 29. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024.
26. Joyeux L., De Bie F., Danzer E. et al. Learning curves of open and endoscopic fetal spina bifida closure: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;55:730–739.
27. Kabagambe S.K., Lee C.J., Goodman L.F. et al. Lessons from the Barn to the Operating Suite: A Comprehensive Review of Animal Models for Fetal Surgery. Annu Rev Anim Biosci. 2018;6:99–119. DOI: 10.1146/annurev-animal-030117-014637.
28. Kelly E.N., Seaward G., Ye X.Y. et al. Short- and long-term outcome following thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2021;57:624–630.
29. Liley A.W. Intrauterine Transfusion of Foetus in Haemolytic Disease. Br. Med. J. 1963;2:1107–1109.
30. Mallmann M.R., Graham V., Rösing B. et al. Thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax: Predictors of intrauterine course and postnatal outcome. Fetal Diagn. Ther. 2017;41:58–65.
31. Meuli M., Meuli-Simmen C., Yingling C.D. et al. In utero repair of experimental myelomeningocele saves neurological function at birth. J Pediatr Surg. 1996;31:397–402.
32. Moon-Grady A.J., Baschat A., Cass D. et al. Fetal Treatment 2017: The Evolution of Fetal Therapy Centers — A Joint Opinion from the International Fetal Medicine and Surgical Society (IFMSS) and the North American Fetal Therapy Network (NAFTNet). Fetal Diagn Ther. 2017;42:241–248.
33. Morris R.K., Malin G.L., Quinlan-Jones E. et al. Percutaneous vesicoamniotic shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) Collaborative Group. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. Lancet. 2013;382(9903):1496–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60992-7.
34. Novoa R.H., Quintana W., Castillo-Urquiaga W. et al. EXIT (ex utero intrapartum treatment) surgery for the management of fetal airway obstruction: A systematic review of the literature. Journal of Pediatric Surgery. 2020;55:1188–1195. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.011.
35. Restrepo O.I., Prieto Soler M.P. Dolor fetal y susconsideraciones bioéticas [Fetal pain and its bioethical considerations]. Cuad Bioet. 2022;33(107):55–66. DOI: 10.30444/CB.113. (In Spanish).
36. Ruano R. Prenatal regenerative fetoscopic interventions for congenital anomalies. BMJ. 2020;370:m1624. DOI: 10.1136/bmj.m1624.
37. Russo F.M., De Bie F., Hodges R. et al. Sildenafil for antenatal treatment of congenital diaphragmatic hernia: from bench to bedside. Curr Pharm Des. 2019;25:601–608.
38. Sacco A., Ushakov F., Thompson D. et al. Fetal surgery for open spina bifida. Obstet Gynaecol. 2019;21(4):271–282. DOI: 10.1111/tog.12603.
39. Sagar R., Götherström C., David A.L. et al. Fetal stem cell transplantation and gene therapy. Best Pract Res. 2019;58:142–153.
40. Sharma D., Tsibizova V.I. Current perspective and scope of fetal therapy, part 1. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(19):3783–3811. DOI: 10.1080/14767058.2020.1839880.
41. Smajdor A. Ethical challenges in fetal surgery. Journal of Medical Ethics. 2011;37(2):88–91.
42. Spiers A., Legendre G., Biquard F., Descamps P., Corroenne R. Ex utero intrapartum technique (EXIT): Indications, procedure methods and materno-fetal complications — A literature review, Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 2022;51(1):102252. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102252.
43. Suyama F., Ozawa K., Ogawa K. et al. Fetal lung size after thoracoamniotic shunting reflects survival in primary fetal hydrothorax with hydrops. J Obstet Gynaecol Res. 2018;44:1216–1220.
44. Vander Wall K.J., Skarsgard E.D., Filly R.A. et al. Fetendo-clip: a fetal endoscopic tracheal clip procedure in a human fetus. J Pediatr Surg.1997;32:970–972.
45. Van Mieghem T., Al-Ibrahim A., Deprest J. et al. Minimally invasive therapy for fetal sacrococcygealteratoma: case series and systematic review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43:611–619. DOI: 10.1002/uog.13315.

REFERENCES

1. Bashmakova N.V., Kosovtsova N.V. Fetal Surgery: Achievements and Challenges. Doctor.Ru. 2017;13(142)—14(143):31–36. (In Russian).
2. Kovalev V.V. Prenatal diagnosis of the fetus. Uchebnoe posobie. Ekaterinburg: UGMU; 2019. (In Russian).
3. Konstitutsiya Rossiyskoy Federatsii (prinyata vsenarodnym golosovaniyem 12.12.1993) (s uchetom popravok, vnesennykh Zakonami RF o popravkakh k Konstitutsii RF ot 30.12.2008 № 6-FKZ, ot 30.12.2008 № 7-FKZ, ot 05.02.2014 № 2-FKZ, ot 21.07.2014 № 11-FKZ, ot 30.12.2008 № 6-FKZ i № 8-FKZ). (In Russian).
4. Mitkinov O.E., Gorbachev V.I. Fetus as a patient: legal collisions of critical conditions in obstetrics and neo-

natology. Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova. 2018;(4):26–29. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-4-26-29. (In Russian).
5. Morozov D.A. Problems of legislative regulation of pediatric surgery and fetal surgery in the Russian Federation. Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2018;8(2):6–15. DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-2-6-15. (In Russian).
6. Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.10.2020 N 1130n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu "akusherstvo i ginekologiya" (zaregistrirovano v Minyuste Rossii 12.11.2020 N 60869). (In Russian).
7. Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Schegolev A.I. Analysis of statistical indicators of congenital anomalies as causes of early neonatal death in the Russian Federation. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018;63(6):60–67. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-60-67. (In Russian).
8. American College of Pediatricians — January 2021. Fetal Pain: What is the Scientific Evidence? Issues Law Med. 2021;36(1):113–122.
9. Basurto D., Russo F.M., Van der Veeken L. et al. Prenatal diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;58:93–106. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.010.
10. Begović D. Maternal-Fetal Surgery: Does Recognising Fetal Patienthood Pose a Threat to Pregnant Women's Autonomy? HealthCareAnal. 2021;29:301–318. DOI: 10.1007/s10728-021-00440-2.
11. Bellieni C.V. Analgesia for fetal pain during prenatal surgery: 10 years of progress. Pediatr Res. 2021;89(7):1612–1618. DOI: 10.1038/s41390-020-01170-2.
12. Bellieni C.V., Vannuccini S., Petraglia F. Is fetal analgesia necessary during prenatal surgery? J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(9):1241–1245. DOI: 10.1080/14767058.2017.1311860.
13. Clewell W.H., Johnson M.L., Meier P.R. et al. A surgical approach to the treatment of fetal hydrocephalus. N Engl J Med. 1982;306:1320–1325.
14. Cruz-Martínez R., Chavelas-Ochoa F., Martínez-Rodríguez M. et al. Open Fetal Microneurosurgery for Intrauterine Spina Bifida Repair. Fetal Diagn Ther. 2021;48(3):163–173. DOI: 10.1159/000513311.
15. Deprest J.A., Nicolaides K.H., Benachi A., Gratacos E. et al. TOTAL Trial for Severe Hypoplasia Investigators. Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia. N Engl J Med. 2021;385(2):107–118. DOI: 10.1056/NEJMoa2027030.
16. Deprest J.A., Flake A.W., Gratacos E. et al. The making of fetal surgery. PrenatDiagn. 2010;30:653–667.
17. Derbyshire S.W., Bockmann J.C. Reconsidering fetal pain. J Med Ethics. 2020;46(1):3–6. DOI: 10.1136/medethics-2019-105701.
18. DiFiore J.W., Fauza D.O., Slavin R. et al. Experimental fetal tracheal ligation and congenital diaphragmatic hernia: a pulmonary vascular morphometric analysis. J Pediatr Surg. 1995;30:917–923.
19. Evans L.L., Harrison M.R. Modern fetal surgery — a historical review of the happenings that shaped modern fetal surgery and its practices. Transl Pediatr. 2021;10(5):1401–1417. DOI: 10.21037/tp-20-114.
20. Harrison M.R. The University of California at San Francisco Fetal Treatment Center: a personal perspective. Fetal Diagn Ther. 2004;19:513–524.
21. Harrison M.R., Adzick N.S., Bullard K.M. et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. J Pediatr Surg. 1997;32:1637–1642.
22. Harrison M.R., Filly R.A., Golbus M.S. et al. Fetal treatment 1982. N Engl J Med. 1982;307:1651–1652.
23. Jaiman S., Romero R., Bhatti G. et al. The role of the placenta in spontaneous preterm labor and delivery with intact membranes. J Perinat Med. 2022;50(5):553–566. DOI: 10.1515/jpm-2021-0681.
24. Jeanty C., Derderian S.C., Mackenzie T.C. Maternal-fetal cellular trafficking: clinical implications and consequences. Curr Opin Pediatr. 2014;26(3):377–382. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000087.
25. Joshi H., Packiasabapathy S. Anesthetic Management of Ex Utero Intrapartum Treatment (EXIT) and Fetal Surgery. 2023 May 29. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024.
26. Joyeux L., De Bie F., Danzer E. et al. Learning curves of open and endoscopic fetal spina bifida closure: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;55:730–739.
27. Kabagambe S.K., Lee C.J., Goodman L.F. et al. Lessons from the Barn to the Operating Suite: A Comprehensive Review of Animal Models for Fetal Surgery. Annu Rev Anim Biosci. 2018;6:99–119. DOI: 10.1146/annurev-animal-030117-014637.
28. Kelly E.N., Seaward G., Ye X.Y. et al. Short- and long-term outcome following thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2021;57:624–630.
29. Liley A.W. Intrauterine Transfusion of Foetus in Haemolytic Disease. Br. Med. J. 1963;2:1107–1109.
30. Mallmann M.R., Graham V., Rösing B. et al. Thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax: Predictors of intrauterine course and postnatal outcome. Fetal Diagn. Ther. 2017;41:58–65.
31. Meuli M., Meuli-Simmen C., Yingling C.D. et al. In utero repair of experimental myelomeningocele saves neurological function at birth. J Pediatr Surg. 1996;31:397–402.
32. Moon-Grady A.J., Baschat A., Cass D. et al. Fetal Treatment 2017: The Evolution of Fetal Therapy Centers — A Joint Opinion from the International Fetal Medicine and Surgical Society (IFMSS) and the North American Fetal Therapy Network (NAFTNet). Fetal Diagn Ther. 2017;42:241–248.

33. Morris R.K., Malin G.L., Quinlan-Jones E. et al. Percutaneous vesicoamniotic shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) Collaborative Group. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. Lancet. 2013;382(9903):1496–1506. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60992-7.
34. Novoa R.H., Quintana W., Castillo-Urquiaga W. et al. EXIT (ex utero intrapartum treatment) surgery for the management of fetal airway obstruction: A systematic review of the literature. Journal of Pediatric Surgery. 2020;55:1188–1195. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.011.
35. Restrepo O.I., Prieto Soler M.P. Dolor fetal y susconsideraciones bioéticas [Fetal pain and its bioethical considerations]. Cuad Bioet. 2022;33(107):55–66. DOI: 10.30444/CB.113. (In Spanish).
36. Ruano R. Prenatal regenerative fetoscopic interventions for congenital anomalies. BMJ. 2020;370:m1624. DOI: 10.1136/bmj.m1624.
37. Russo F.M., De Bie F., Hodges R. et al. Sildenafil for antenatal treatment of congenital diaphragmatic hernia: from bench to bedside. Curr Pharm Des. 2019;25:601–608.
38. Sacco A., Ushakov F., Thompson D. et al. Fetal surgery for open spina bifida. Obste tGynaecol. 2019;21(4):271–282. DOI: 10.1111/tog.12603.
39. Sagar R., Götherström C., David A.L. et al. Fetal stem cell transplantation and gene therapy. Best Pract Res. 2019;58:142–153.
40. Sharma D., Tsibizova V.I. Current perspective and scope of fetal therapy, part 1. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(19):3783–3811. DOI: 10.1080/14767058.2020.1839880.
41. Smajdor A. Ethical challenges in fetal surgery. Journal of Medical Ethics. 2011;37(2):88–91.
42. Spiers A., Legendre G., Biquard F., Descamps P., Corroenne R. Ex utero intrapartum technique (EXIT): Indications, procedure methods and materno-fetal complications — A literature review, Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 2022;51(1):102252. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102252.
43. Suyama F., Ozawa K., Ogawa K. et al. Fetal lung size after thoracoamniotic shunting reflects survival in primary fetal hydrothorax with hydrops. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2018;44:1216–1220.
44. Vander Wall K.J., Skarsgard E.D., Filly R.A. et al. Fetendo-clip: a fetal endoscopic tracheal clip procedure in a human fetus. J Pediatr Surg.1997;32:970–972.
45. Van Mieghem T., Al-Ibrahim A., Deprest J. et al. Minimally invasive therapy for fetal sacrococcygealteratoma: case series and systematic review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43:611–619. DOI: 10.1002/uog.13315.