УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.25-07/.888:575.1

ПРИБУШЕНЯ
Оксана Владимировна

МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальностям 14.01.01 – акушерство и гинекология
03.02.07 – генетика

Минск 2018

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» и государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

Научный руководитель: **Можейко Людмила Федоровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Официальные оппоненты: **Дивакова Татьяна Семеновна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Гутикова Людмила Витольдовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»;

Давыденко Олег Георгиевич, член-корреспондент НАН Беларуси, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией нехромосомной наследственности Государственного научного учреждения «Институт генетики и цитологии» НАН Беларуси.

Оппонирующая организация: государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Защита состоится 19 декабря 2018 года в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет», по адресу 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by; телефон 8 (017) 277 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «____» ноября 2018 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент О.Н.Волкова

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в Республике Беларусь отмечается неуклонный рост частоты многоплодных беременностей, которая составила 0,76% в 2000 г. и достигла 1,1% в 2017 г., что соответствует мировой тенденции [J. Martin, 2003; О. Н. Харкевич, 2012]. После принятия Закона Республики Беларусь № 341-З «О вспомогательных репродуктивных технологиях», ограничивающего количество переносимых эмбрионов, частота родов с тремя и более плодами сократилась с 39 : 100 000 в 2012 г. до 15 : 100 000 в 2016 г. при устойчивом увеличении числа родов двойней (11,6 : 1000). Дети от многоплодной беременности составляют не более 3% от всех новорожденных, однако на их долю приходится 13% всех преждевременных родов, в том числе 15% родов до 34 недель. Близнецы составляют среди детей с низкой массой тела 21%, с чрезвычайно низкой – 25% [R. Russel, 2003; J. Martin, 2013]. Поэтому затраты государства на оказание медицинской помощи новорожденным при многоплодной беременности в 2 раза выше, чем при одноплодной [Е. Б. Цивцивадзе, 2014]. Неуклонное увеличение числа многоплодных беременностей связано прежде всего с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и индукции овуляции (ИО) [Н. С. Акулич, 2007; В. И. Краснопольский, 2015]. Так, после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в 31% случаев диагностируют двойни, в 3% – тройни. Почти 50% детей после ЭКО рождаются от многоплодной беременности, причем частота монозиготных (МЗ) двоен после него достигает 5% [M. Rosner, 2013; J. Martin, 2013]. Младенческая смертность при двойне в 7 раз, а при тройне в 20 раз выше, чем при одноплодной беременности [J. Kiely, 1992; B. Luke, 1996]. Частота детского церебрального паралича при многоплодии достигает 12,6 : 1000, что в 12 раз выше, чем при одноплодной беременности, при тройне – 44,8 : 1000 [G. Dimitriou, 2004; D. Lawlor, 2012]. Отмечено, что в 20% случаев при беременности тремя и в 50% – четырьмя плодами один из детей – инвалид с детства [A. Scher, 2002].

По мнению многих авторов, многоплодие ассоциируется с более высокой частотой рождения детей с врожденными пороками развития (ВПР), которые оказывают существенное влияние на показатели младенческой смертности и детской инвалидности [P. Mastroiacovo, 1999; Г. И. Лазюк, 2002]. Ежегодно в мире рождается 7 900 000 детей с ВПР [S. Chaabane, 2013]. Их диагностика при многоплодии, проведение медико-генетического консультирования (МГК) с определением тактики ведения беременности являются сложной и неоднозначной проблемой не только для семьи, но и для общества в целом [F. Audibert, 2017].

Женщины с многоплодной беременностью относятся к группе высокого риска перинатальных осложнений, их в 6 раз чаще госпитализируют в акушерские стационары для оказания медицинской помощи. У них в 2 раза чаще применяют интенсивную терапию [J. Albrecht, 1996; J. Haas, 1996]. На неблагоприятные исходы для новорожденных оказывают влияние такие перинатальные

факторы, как преэклампсия, преждевременный разрыв плодных оболочек, внутриутробная гипоксия, гибель одного из плодов, преждевременные роды в сроке менее 32 недель и др. [R. Newman, 2011; D. Panelli, 2017]. Учитывая высокий риск осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода и новорожденного при многоплодной беременности усовершенствование с ранних сроков гестации методов пренатальной диагностики с внедрением современных технологий является своевременным и актуальным. Высокий риск ВПР для обоих плодов при МЗ двойнях и выявление наследственных и врожденных заболеваний у одного из дизиготных (ДЗ) близнецов определяют высокую значимость МГК с оценкой прогноза для каждого плода в отдельности и прогноза в целом при многоплодной беременности, что свидетельствует о необходимости с позиции доказательной медицины разработки и внедрения с прегравидарного этапа обоснованного комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение ВПР, осложнений беременности, материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [K. Ormond, 2018].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь с крупными научными программами. Работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ, направленных на обеспечение деятельности Министерства здравоохранения Республики Беларусь: «Усовершенствовать первичную профилактику наиболее распространенных врожденных пороков развития в Республике Беларусь», сроки выполнения: 2009-2010, № госрегистрации 20090470; отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить новые высокотехнологичные методы укрепления здоровья матери и ребенка, направленные на решение демографических проблем в государстве»: «Разработать и внедрить усовершенствованную программу пренатального скрининга на врожденные пороки, хромосомные болезни плода и тяжелые гестозы беременных», сроки выполнения: 2011-2013, № госрегистрации 20110950, «Провести популяционный и клинико-генетический анализ и усовершенствовать методы медико-генетического консультирования и профилактики врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы в Беларуси», сроки выполнения: 2011-2013, № госрегистрации 20110949; отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить новые лечебно-диагностические и профилактические методы, направленные на охрану и укрепление здоровья матери и ребенка»: «Разработать и внедрить программу медико-генетического консультирования, пренатальной диагностики и пренатальных инвазивных процедур при применении вспомогательных репродуктивных технологий», сроки выполнения: 2015-2017, № госрегистрации 20151159.

Диссертационное исследование соответствуют приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь (пункт 4.3 постановления

Совета Министров Республики Беларусь от 19.04.2010 № 585 «Об утверждении перечня приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2010-2015 годы»).

Цель исследования – разработать и внедрить в медицинскую практику комплексную программу пренатальной диагностики на основе медико-генетического консультирования и инвазивных пренатальных технологий при многоплодной беременности для выработки тактики ведения беременности и снижения частоты неблагоприятных перинатальных исходов.

Задачи исследования

1. Оценить частоту и структуру врожденной и наследственной патологии при двойнях в зависимости от типа плацентации и провести сравнительный анализ с частотой и структурой ВПР при одноплодной беременности. Изучить исходы беременности, сроки родоразрешения, частоту осложнений у матери и новорожденного при выявлении врожденной и наследственной патологии у одного из плодов при многоплодной беременности.

2. Провести анализ особенностей ультразвуковых и биохимических маркеров популяционного комбинированного скрининга 1-го триместра для выявления хромосомных болезней при многоплодной беременности, уточнить их взаимосвязь с типом плацентации. Выявить факторы высокого риска и чувствительность скрининга при многоплодии и сопоставить их с чувствительностью при одноплодной беременности.

3. Определить значимость ультразвукового маркера типа плацентации – λ-признака и толщину межамниотической мембраны в динамике беременности при дихориальной диамниотической двойне и установить наиболее чувствительные сроки для определения хориальности. Сравнить показатели допплерометрии маточных артерий и длины шейки матки при ультразвуковом исследовании в 1-м триместре при многоплодной и одноплодной беременности.

4. Разработать показания и технику инвазивных пренатальных процедур у пациенток при многоплодии в зависимости от количества плодов, срока беременности, типа плацентации и риска рождения ребенка с врожденными пороками развития. Определить частоту и характер осложнений беременности после проведения различных видов инвазивных пренатальных процедур.

5. Оценить исходы беременности при двойне, тройне и четверне. Разработать технологию инвазивных пренатальных процедур, направленных на уменьшение количества плодов при беременности тройней и четверней, и оценить частоту акушерских осложнений, сроки родоразрешения, массу новорожденных после редукции при многоплодии и в случаях пролонгирования беременности без инвазивных вмешательств.

6. Выработать тактику ведения многоплодной беременности с тремя и более плодами с применением редукции плода при монохориальном типе плацентации.

Провести молекулярно-генетическое исследование зиготности у пациенток с самопроизвольно наступившей беременностью тройней с различными вариантами плацентации и сопоставить зиготность с хориальностью.

7. Усовершенствовать методы медико-генетического консультирования при многоплодной беременности и разработать комплексную программу пренатальной диагностики, медико-генетического консультирования и инвазивных пренатальных технологий для оптимизации тактики ведения многоплодной беременности и снижения перинатальных потерь.

Объект исследования: беременные женщины с многоплодной беременностью, нуждающиеся в пренатальной диагностике, инвазивных пренатальных технологиях и МГК. Плоды с врожденными и наследственными заболеваниями, абортированные по медико-генетическим показаниям, и дети с ВПР, рожденные от многоплодной беременности.

Предмет исследования: течение, исходы и осложнения беременности при многоплодии; ультразвуковые (УЗ) маркеры типа плацентации, показатели допплерометрии (ДПМ) маточных артерий и длины шейки матки; методы инвазивных пренатальных технологий, направленные на получение биологического материала плода или на уменьшение числа развивающихся плодов; частота и структура ВПР; зиготность и тип плацентации при беременности тремя плодами.

Научная новизна. На основании результатов исследования впервые в Республике Беларусь представлен анализ частоты и структуры наследственной и врожденной патологии при многоплодной беременности, установлены эмпирические риски ВПР у потомства в зависимости от типа плацентации, которые могут быть определяющими при МГК.

Впервые изучены особенности пренатального скрининга при многоплодной беременности, показана взаимосвязь типа плацентации с биохимическими маркерами, альфа-фетопротеином (АФП), плаценто-ассоциированным плазменным белком А (PAPP-A), доказана высокая чувствительность скрининга беременных на выявление групп высокого риска по болезни Дауна (БД) и определен наиболее значимый при многоплодии диагностический маркер – толщина воротникового пространства (ТВП), что позволило разработать научно обоснованные показания для выбора инвазивных пренатальных процедур (ИПП) с учетом исследования частоты и характера плацентации в разные сроки гестации при многоплодной беременности.

Изучена значимость УЗ маркеров типа плацентации, определяемых в разные сроки гестации, что позволило разработать современную компьютерную программу «Экспертная программа для определения хориальности и прогнозирования течения беременности при многоплодии» (свидетельство о регистрации компьютерной программы № 986 от 06.10.2017).

Оценены особенности течения беременности и исходы родов у женщин, прошедших различные виды диагностических ИПП, и выявлены факторы, повышающие частоту неблагоприятных перинатальных исходов.

Усовершенствована тактика МГК беременных с многоплодной беременностью тремя и более плодами. Научно обосновано применение современных инвазивных методов, направленных на уменьшение числа развивающихся плодов, разработаны и внедрены в практику различные способы проведения редукции плода при многоплодии в зависимости от медицинских показаний, срока беременности, типа плацентации.

Разработан и внедрен в клиническую практику принципиально новый метод селективной редукции плода с пороками развития путем краниоцентеза, позволяющий избирательно элиминировать плод с ВПР, сохранить беременность и улучшить перинатальные исходы.

Впервые выполнено молекулярно-генетическое исследование зиготности при трехплодной беременности и сопоставлены УЗ маркеры типа плацентации с зиготностью при сложных вариантах плацентации для прогнозирования исходов беременности и выработки акушерской тактики ведения таких беременных.

Разработана комплексная программа пренатальной диагностики, МГК и инвазивных пренатальных технологий, которая позволила усовершенствовать тактику ведения многоплодной беременности, снизить количество акушерских осложнений и частоту рождений детей с ВПР, а также улучшить перинатальные исходы.

Положения, выносимые на защиту

1. Общая частота врожденных пороков развития у плода при многоплодии составляет 42,9±4,91‰ и не отличается от частоты врожденных пороков развития при одноплодной беременности 47,5±0,74‰ ($p>0,05$), частота множественных врожденных пороков развития выше ($p<0,05$) при многоплодии и зависит от характера плацентации. Частота беременностей с неблагоприятными перинатальными исходами значимо выше при многоплодной (10,1±1,03%), чем при одноплодной беременности (4,8±0,08%, $\chi^2=49,8$, $p<0,001$). При диагностике порока развития у одного из плодов рекомендуется селективная редукция, в случае выявления летальной и сублетальной патологии в ходе медико-генетического консультирования может быть принято решение о пролонгировании беременности в интересах второго здорового плода без инвазивных пренатальных вмешательств.

2. Тип плацентации при многоплодии влияет на биохимические маркеры комбинированного пренатального скрининга 1-го триместра беременности на выявление хромосомных болезней у плода, их значения оказались ниже при монохориальной двойне (PAPP-A=0,8±0,0 MoM) по сравнению с дихориальной (PAPP-A=1,0±0,02 MoM, U=143253,0, $p<0,001$). Группа высокого риска по болезни Дауна при монохориальных двойнях составила 11,2%, при дихориальных –

8,7% при сохранении высокой чувствительности (66,7%), которая статистически не отличается от чувствительности скрининга при одноплодной беременности 84,3% (χ^2=0,68, p=0,401). Основным диагностическим маркером для группы высокого риска при многоплодии является ультразвуковой маркер – толщина воротникового пространства, величина которого выше при монохориальной двойне – 2,5±0,98 мм (2,3±0,13 МоМ) по сравнению с дихориальной – 2,1±1,58 мм (1,7±1,90 МоМ, U=354,5, p=0,037).

3. Ультразвуковое исследование при многоплодной беременности позволяет определить хориальность в 96,3% случаев в 1-м триместре. Визуализация λ-признака при дихориальном типе плацентации снижается при увеличении срока беременности как при слитном, так и при раздельном расположении плацент. Толщина межамниотической мембраны – 2,22±0,629 мм в 17-18 недель – не изменяется в динамике беременности и является дополнительным маркером для диагностики типа плацентации в поздние сроки беременности.

4. Количество плодов и хориальность влияют на показатели допплерометрии маточных артерий в 1-м триместре беременности, повышающиеся при монохориальном типе плацентации. Длина шейки матки при многоплодной беременности, при цервикометрии в 11-13 недель гестации меньше, чем при одноплодной (p<0,017), является ультразвуковым маркером невынашивания беременности и преждевременных родов. Количество плодов, характер плацентации и способ наступления беременности не оказывают влияния на длину шейки матки в 1-м триместре при многоплодии (p>0,017).

5. Инвазивные пренатальные процедуры (амниоцентез, биопсия ворсин хориона, селективная редукция) при многоплодной беременности не оказывают влияния на частоту невынашивания беременности, средний срок родоразрешения, массу новорожденных и перинатальную смертность. Диагностические инвазивные пренатальные процедуры, проведенные в 1-м и 2-м триместрах беременности, не увеличивают частоту преждевременных родов в сроке гестации 23-32 недели.

6. При ведении многоплодной беременности с тремя и более плодами необходимо проводить редукцию для уменьшения числа развивающихся плодов, что позволяет снизить частоту самопроизвольного аборта с 10,6±2,89% до 2,7±1,89%, преждевременных родов до 32 недель с 30,7±4,59% до 5,4±2,63%, перинатальную смертность с 82,1±19,66‰ до 31,7±15,62‰ и пролонгировать беременность до 36,0 (35,0-38,0) недель. Выбор плода для редукции осуществляется с учетом наибольшей толщины воротникового пространства, наименьшего копчико-теменного размера, неизвестного кариотипа плода, монохориальной плацентации.

7. Спонтанная беременность тремя и более плодами преимущественно является результатом многократного и поэтапного деления единственной либо одной из двух образовавшихся первично зигот с формированием многоплодной

беременности в различных вариантах плацентации. При ведении беременности тремя и более плодами при наличии монохориальной пары для минимизации осложнений и снижения частоты выкидыша рекомендуется редукция только одного плода из монохориальной пары. Риск антенатальной гибели второго плода при монохориальном типе плацентации в случае редукции в 1-м триместре беременности с использованием калия хлорида достигает 85,7±9,35%.

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно выполнен информационно-патентный поиск по выбранной теме исследования, проведен анализ научной литературы, определены сомнительные, неоднозначные и ранее не изученные вопросы, что позволило сформулировать цель и задачи диссертационного исследования. Все проспективные ультразвуковые исследования (УЗИ) характера плацентации, оценки длины шейки матки, ДПМ маточных артерий выполнены автором единолично. Все диагностические ИПП, в частности биопсия ворсин хориона (БВХ) и амниоцентез (АЦ), выполнялись автором самостоятельно или при его участии. Инвазивные технологии, направленные на уменьшение количества плодов, такие как редукция плода при многоплодии (РПМ) и селективная редукция (СР), выполнялись автором единолично. МГК, динамические УЗ осмотры при беременности тремя и более плодами выполнены автором. Автором лично составлены/преобразованы компьютерные базы данных в ретроспективной популяционной группе исследования. Созданы компьютерные базы данных УЗИ, ИПП, трех- и четырехплодных беременностей, врожденных и наследственных заболеваний у плодов/детей. Весь представленный иллюстративный материал является результатом собственных клинических исследований. Все основные научные результаты получены автором самостоятельно. Положения, выносимые на защиту, основные выводы, обобщения полученных результатов, сопоставление собственных данных с лучшими мировыми образцами проведено самостоятельно. Статистическая обработка полученных данных выполнена автором. Результаты совместной работы отражены в совместных публикациях [2-32, 48]. Соавторами публикаций выполнялась организационно-методическая и техническая помощь, а также помощь в оформлении визуального материала. Научный консультант оказывал организационно-методическую помощь в оценке практической, научной и социальной значимости полученных результатов, а также в интерпретации наиболее сложных и неоднозначных клинических результатов. Авторское участие в совместных публикациях – 90%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов. Основные результаты диссертации доложены на следующих научных конференциях: VI съезде Российского общества медицинских генетиков (Ростов-на-Дону, 2010); областном семинаре «ВПР: взгляд акушера-гинеколога и педиатра» (Брест, 2010); 15-th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy (Амстердам, 2010); международной научно-практической конференции «Совре-

менные медицинские технологии в решении вопросов демографической безопасности» (Минск, 2011); республиканской научно-практической конференции по актуальным генетическим, перинатальным, акушерским и педиатрическим проблемам при использовании современных вспомогательных репродуктивных технологий и эндоскопической техники (Минск, 2011); республиканском семинаре «Диагностика синдромов множественных врожденных пороков развития» (Минск, 2012); республиканском семинаре с международным участием «Роль медико-генетической службы в профилактике наследственных и врожденных болезней, сохранение репродуктивного здоровья» (Минск, 2012); IX съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь «Инновации в акушерстве, гинекологии и неонаталогии» (Минск, 2012); научно-практическом семинаре «Современные генетические технологии в репродуктивной медицине» (Минск, 2013); 17-th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy (Лиссабон, 2013); European human genetics conference (Париж, 2013); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в акушерско-гинекологической службе» (Минск, 2014); республиканской научно-практической конференции «Генетически обусловленная патология сердечно-сосудистой системы, возможности диагностики и профилактики» (Минск, 2014); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2014); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2015); международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в репродуктивной медицине» (Минск, 2016); областном семинаре «Решение демографических проблем: практические вопросы детской гинекологии, ведение многоплодной беременности, комплексный подход к беременности после применения ВРТ» (Могилев, 2016); республиканской научно-практической конференции «Генетически обусловленные формы нарушений фертильности: клинические проявления и возможности диагностики» (Минск, 2016); I Международном междисциплинарном конгрессе «Проблемы репродукции» (Минск, 2017); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2017); 50-th European human genetics conference (Копенгаген, 2017); II Международном междисциплинарном конгрессе «Проблемы репродукции: инновационные технологии в репродуктивной медицине» (Минск, 2018).

По результатам исследования разработаны и утверждены семь инструкций по применению, а также учебно-методический модуль, получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу

патента на изобретение, разработана и зарегистрирована экспертная компьютерная программа. Получено 36 актов о внедрении результатов диссертации.

Опубликование результатов диссертационного исследования. Основные результаты диссертации опубликованы в одной монографии, 47 статьях, 14 тезисах докладов научных конференций. Из них 34 статьи в журналах (19,50 авторских листа), 13 статей в сборниках (3,21 авторских листа). Всего статей, включенных в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, утвержденный ВАК Республики Беларусь, 30 (17,46 авторских листа). Из них опубликованных в зарубежных изданиях – 11 (6,88 авторских листа), без соавторства – 3 статьи, из них в зарубежных изданиях – 2 (1,31 авторских листа). Опубликовано 7 инструкций по применению, один учебно-методический модуль.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 369 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, 8 глав (аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 6 глав результатов собственных исследований), заключения, содержащего основные научные результаты и рекомендации по практическому применению, библиографического списка, состоящего из 363 наименований, из них 28 на русском языке, 335 на английском, и 70 публикаций соискателя (66 на русском языке и 4 на английском). Основная часть занимает 250 страниц, библиографический список – 38 страниц, приложения – 81 страницу. Материал диссертации представлен в 43 таблицах на 19 страницах и 72 рисунках на 33 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Контингент, материалы и методы исследования

В соответствии с поставленными задачами нами проведено сплошное, аналитическое, когортное, продольное, двунаправленное, сравнительное, клиническое исследование.

В ретроспективное популяционное исследование были включены беременные, проживавшие в г. Минске и ставшие на учет в женские консультации в 1-м триместре беременности в период 2008–2011 гг., прошедшие популяционный комбинированный скрининг 1-го триместра беременности в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Группа составила **82 425** человек.

Оценка частоты и структуры наследственной и врожденной патологии при многоплодии выполнена в основной группе (ОГ) у **851** пациентки с двумя плодами с копчико-теменным размером (КТР) 38-80 мм, из них 646 случаев дихориальной диамниотической (ДХДА) двойни и 205 – монохориальной диамниотической (МХДА). Беременные исключались из ОГ при диагностике антенатальной гибели одного плода из двойни в 1-м триместре, а также при трех- и более плодной беременности. Группой сравнения (ГС) были женщины

с одноплодной беременностью, проживавшие в г. Минске, ставшие на учет в 1-м триместре беременности в период 2008-2011 гг., прошедшие комбинированный скрининг 1-го триместра **(n=81574)**. Сравнение частот ВПР при многоплодной ***(n=91)*** и одноплодной ***(n=3916)*** беременности проводилось с учетом количества плодов и новорожденных.

Оценка результатов комбинированного скрининга 1-го триместра выполнена в ОГ для **817** беременных с КТР плодов 38-70,4, из них 629 случаев ДХДА двойни и 188 – МХДА. Для сравнения использовались абсолютные значения и относительные единицы МоМ. В случае диагностики ВПР или антенатальной гибели одного или обоих плодов беременные исключались из группы исследования. При многоплодии зарегистрировано 3 случая БД, при одноплодной беременности – 153 случая БД у плода или новорожденного.

Изучение особенностей пренатальной диагностики, МГК и ведения беременности при многоплодии выполнено проспективно в 3 этапа.

На **I этапе** комбинированный скрининг беременных 1-го триместра дополнялся УЗ маркерами – ДПМ маточных артерий, измерением длины шейки матки и оценкой УЗ признаков типа плацентации. Для этого сформирована группа (n=426), включавшая 197 пациенток с многоплодной беременностью – основная группа 1 (ОГ1) и 229 женщин с одноплодной беременностью – группа сравнения 1 (ГС1). В ОГ1 дополнительные УЗ маркеры изучались в зависимости от количества плодов: двойня (n=136); тройня (n=58); четверня (n=3). Изучение типов плацентации выполнялось на основании оценки различных УЗ признаков хориальности и амниональности в динамике беременности. Единственным критерием включения было наличие двух плацент и двух амниотических мешков (ДХДА двойня). На основании критерия включения из ОГ1 были отобраны все беременные женщины с ДХДА двойней (n=108). УЗИ выполняли на одном УЗ аппарате в сроках 11-12, 17-18, 21-22 и 30-32 недели беременности.

На **II этапе** для изучения показаний, техники проведения ИПП и оценки частоты и характера осложнений после их проведения была сформирована группа (n=218), включавшая 125 (ОГ2) пациенток с многоплодной беременностью которым выполнялись различные виды ИПП, и 93 женщины с двойней (ГС2). Единственным критерием включения в ОГ2 был факт проведения ИПП. Критерии исключения из ГС2: установленные при УЗИ в 11-38 недель беременности ВПР у одного или обоих плодов; внутриутробная гибель одного из плодов во время беременности; фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС); проведение любых видов ИПП в течение беременности.

На **III этапе** исследования нами изучались особенности пренатальной диагностики и исходы беременности при тройне и четверне. Для решения поставленных задач была сформирована группа (n=297), включающая 204 пациентки (ОГ3) с беременностью тройней, четверней и пятерней и 93 женщин с двойней

(ГС2). Критерии включения в ОГЗ: тройня (n=187); четверня (n=16); пятерня (n=1). Критерии исключения из ОГЗ: самопроизвольная внутриутробная гибель одного или нескольких плодов в 1-м триместре беременности. Решение о проведении РПМ приняли 74 семьи с тройней, 17 – с четверней и пятерней (всего – 91 семья), 113 – решили пролонгировать беременность без проведения инвазивных вмешательств. Для оценки тактики ведения беременности с тройней и четверней при МХ типе плацентации, разработки тактики ИПП и оценки акушерских осложнений из ОГЗ выделены 18 беременных с МХ парой близнецов. Для сопоставления типа плацентации и тестирования происхождения (зиготности) многоплодной беременности из ОГЗ выбраны женщины со спонтанной беременностью тройней, наступившей без применения ВРТ и ИО (n=13).

УЗИ выполнены на аппаратах VOLUSON E8 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГЦ и трансвагинального датчика 7 МГЦ. Биохимические лабораторные исследования проведены на аппарате Victor 3 с использованием диагностических наборов DELFIA производства «Perken Elmer» (Финляндия) иммунофлюорометрическим методом. Для расчета риска по БД в 1-м триместре беременности нами использовалась оригинальная компьютерная программа, предложенная коллективом авторов с участием Cuckle H. S. [G. Tsukerman, 1999]. Учитывались следующие параметры: возраст беременной, ТВП, АФП, ß-субъединица хорионического гонадотропина (ß-ХГ), PAPP-A. Границей высокого риска по БД в Республике Беларусь принят риск 1 : 360 [H. Cuckl, 1987]. Оценку риска проводили при КТР плода 38-80 мм (по таблицам Hadllok). Забор крови для биохимических исследований выполняли в день УЗИ при КТР 38,0-70,4 мм.

ИПП проводили методом «свободной» руки при УЗ контроле в режиме реального времени с использованием аппарата MEDISON 8000 EX с трансабдоминальным конвексным датчиком 5 МГЦ. Для забора биологического материала использовали спинальные иглы типа YALE с атравматическим срезом Qinke, диаметром 20 G, длиной 9 и 15 см. При АЦ околоплодные воды забирались в объеме 10 мл [66, 69]. Цитогенетические исследования выполняли с помощью стандартной методики GTG-banding, при БВХ – двумя методами: полупрямым и с использованием длительного культивирования. Нормальным считался кариотип, который можно было описать следующими формулами: 46,XX, 46,XY, 46,XX или 46,XY, inv(9)(p11;q13) [S. L. Gersen, 2013]. Молекулярно-генетические исследования были выполнены в ГУ «Научно-практический центр Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь» и ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» и заключалось в генотипировании ДНК с помощью STR-маркеров. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови методом экстракции фенол-хлороформом по общепринятой методике, а также экстрагированная из пятен крови, высушенных

на FTA-бланках (Watman), из некультивируемых амниоцитов, культуры ворсин хориона и букального эпителия. Патоморфологическое исследование плодов весом менее 500 г проводилось в научно-исследовательской лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 10.0 (BXR207F3835502FA-D). Расчет экономической эффективности осуществлен с учетом средней продолжительности жизни пациентов с ВПР, расходов на социальные выплаты, лечебные и реабилитационные мероприятия и других необходимых расходов в соответствии с инструкцией по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Методика расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении» [К.А. Мовчан, 2003]. Для расчета экономической эффективности нами использовались усредненные стоимостные, статистические, нормативные и другие показатели, полученные из официальных и литературных источников.

Результаты собственных исследований

Оценка частоты и структуры врожденной и наследственной патологии при многоплодной беременности.

Частота ВПР нами оценивалась в расчете на число плодов и новорожденных, что отражает популяционную частоту врожденных аномалий. В ОГ (n=851) было 1702 плода, среди них ВПР диагностированы у 73 (42,9±4,91‰). В ГС (n=81 574) зарегистрировано 3876 случаев ВПР у плода, что составило 47,5±0,74‰ и статистически не отличалось от показателя в ОГ (p>0,05). Изолированные ВПР выявлены у 39 (22,9±3,63‰) плодов в ОГ и у 3071 (37,6±0,67‰) в ГС (p<0,05). При этом множественные ВПР (МВПР) зарегистрированы в 805 (9,9±0,35‰) случаях при одноплодной беременности, что значимо ниже, чем при многоплодной – 32 (18,8±3,29‰, p<0,05). Анализ структуры ВПР представлен на рисунке 1.

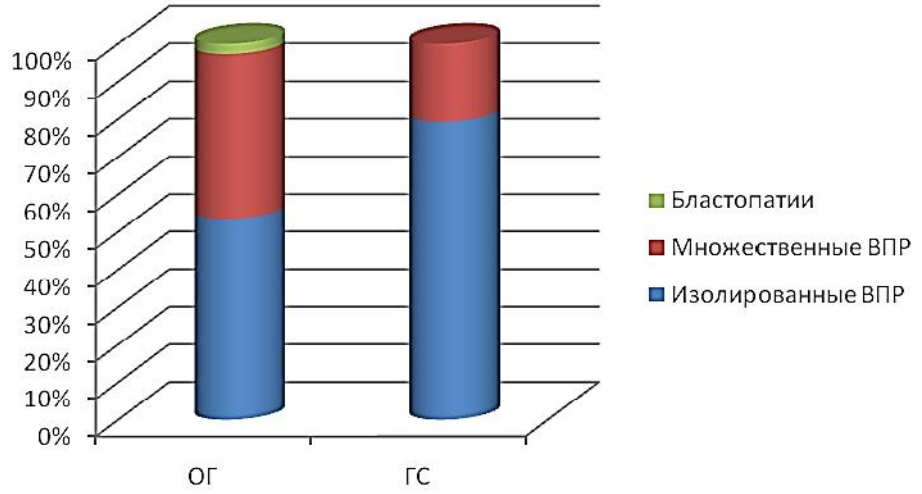

Рисунок 1. – Структура ВПР при многоплодной и одноплодной беременности

Как указано на рисунке 1, изолированные ВПР в ОГ составили 53,5±5,83%, в ГС – 79,3± 0,65% ($p<0,05$), а МВПР – 43,8±5,81% и 20,7±0,65% соответственно ($p<0,05$). Пороки, связанные с МХ типом плацентации (бластопатии), в ОГ заняли 2,7±1,91%. Таким образом, общая частота ВПР при многоплодной и одноплодной беременности не отличается, в то же время МВПР чаще диагностируются при многоплодии, а изолированные ВПР – при одноплодной беременности.

Общая частота ВПР при МХ двойнях рассчитана на 410 плодов, она составила 56,1±11,36‰ и не отличалась от таковой при одноплодной беременности (47,5±0,74‰, $\chi^2=0,66$, $p=0,415$). Общая частота ВПР при ДХ двойнях рассчитана на 1292 плода, составила 36,4±5,21‰ и также не отличалась от частоты при одноплодной беременности ($\chi^2=3,5$, $p=0,061$) и от МХ ($\chi^2=3,1$, $p=0,079$).

Для оценки прогноза многоплодной беременности мы также анализировали частоту беременностей с неблагоприятными перинатальными исходами, такими как ВПР у плода, антенатальная гибель обоих плодов и аномалии, связанные с МХ плацентой. Всего случаи неблагоприятных перинатальных исходов установлены у 91 (10,7±1,06%) женщины в ОГ, в том числе ВПР у плода и ФФТС – у 86 (10,1±1,03%). В ГС зарегистрировано 3916 случаев неблагоприятных перинатальных исходов, что составило 4,8±0,08% и оказалось ниже, чем при многоплодной беременности ($\chi^2=49,8$, $p<0,001$).

При МХ двойнях ($n=205$) неблагоприятными перинатальными исходами (ВПР, ФФТС, синдром обратной артериальной перфузии близнецов (СОАП), антенатальная гибель плодов во 2-м триместре) завершилась 41 (20,0±2,79%) беременность. У женщин с ДХ двойней неблагоприятные перинатальные исходы были диагностированы в 50 (7,7±1,05%) случаях, что было реже, чем при МХ ($p<0,05$), и чаще, чем при одноплодной беременности ($\chi^2=12,59$, $p<0,001$). В 3 (1,5±0,83%) случаях МХ двоен и 2 (0,3±0,21%) ДХ оба плода замерли во 2-м триместре ($p>0,05$). МВПР при МХ двойнях были установлены у 7 (3,4±1,27%) беременных, у 3 (1,5±0,45%) из них МВПР установлены у обоих плодов. МВПР при ДХ двойнях были выявлены у 20 (3,1±0,68%) женщин, что не отличалось от МХ двоен ($p>0,05$) и было значимо выше, чем при одноплодной беременности ($\chi^2=28,57$, $p<0,001$). В 1 (0,2±0,11%) из 20 случаев при ДХ двойнях МВПР оказались у обоих плодов, что значимо реже, чем при МХ двойнях (1,5±0,45%, $\chi^2=5,7$, $p=0,017$).

Нами проведена оценка исходов беременностей при различных нозологических формах ВПР у плода. Исход беременности и родов был известен у 86 (94,5%) пациенток. Беременность прервана у 32,6% женщин, родами завершились 54,6% беременностей, из них у 5 (5,8%) пациенток ребенок с ВПР был мертворожденным, у 4 (4,7%) умер в младенческом возрасте. Самопроизвольный выкидыш произошел у 3 (3,5%) женщин. Во всех этих случаях был диагностирован ФФТС, и всем пациенткам была выполнена лазерная коагуляция анастомозов, ослож-

нившаяся впоследствии самопроизвольным абортом (СА). Среди прерванных беременностей преобладали МХ двойни – 21 (75,0%), из них МХМА – 6 (21,4%).

При анализе сроков гестации на момент диагностики ВПР у плода и взаимосвязи их нозологической формы и тяжести клинических проявлений с решением семьи относительно прерывания либо продолжения беременности нами установлено, что среди двоен наследственная и врожденная патология пренатально была диагностирована в 63 (69,2%) случаях из 91. Среди пренатально установленных случаев родами закончились 26 (41,3%) беременностей, в 8 из которых произошла саморедукция (n=3) или выполнена СР (n=5) пораженного плода. При диагностике ВПР при многоплодии в сроке до 22 недель, а особенно до 12 недель, при МГК рассматривается возможность проведения СР. Данная процедура в 1-м триместре выполнена нами при анэнцефалии (1), ассоциации расщелин (1), аномалии стебля тела (1), синдроме Тернера (1) и БД (1) [30, 45]. Особое значение отводится диагностике хромосомных болезней (ХБ), при которых нередко выполняются несколько предварительных исследований, часто инвазивных, что увеличивает ятрогенный риск перинатальных потерь. При высоком риске антенатальной гибели пораженного плода беременность может быть предоставлена естественному течению. Как правило, во всех этих случаях речь идет о тяжелой, некурабельной патологии. В нашем исследовании саморедукция произошла в 3 наблюдениях: в 12 недель плодом с анэнцефалией и генерализованной водянкой, в 20 недель – плодом с коарктацией аорты, в 20 недель – плодом с генерализованной водянкой.

Кроме того, диагностика ВПР у одного плода из двойни является важной медико-социальной и этической проблемой. Тяжесть клинических проявлений заболевания у новорожденного, исходы предшествующих беременностей, бесплодие в анамнезе, ЭКО, семейное положение и благополучие, срок беременности, возможные акушерские осложнения необходимо обсуждать в ходе МГК. При высоком риске рождения потомства с ВПР при проведении МГК учитываются такие факторы, как тип хромосомной перестройки или вариант наследования при моногенных болезнях, пол носителя, применение ЭКО с использованием донорских программ и другие факторы. Поскольку диагностика ВПР при многоплодии является не только сложной задачей, но и неоднозначной в плане определения акушерской тактики, нами с учетом собственного опыта ведения многоплодных беременностей разработан и внедрен в практику алгоритм МГК при диагностике врожденной и наследственной патологии при многоплодии (рисунок 2).

При проведении пренатальной диагностики и МГК в случаях выявления ВПР у одного плода при трехплодной и четырехплодной беременности каждая клиническая ситуация является индивидуальной и требует от врача-генетика понимания типов плацентации и происхождения плодов, тяжести диагностированной у плода патологии. Наличие трех и более плодов может влиять на тактику проведения МГК и выбор плана ведения беременности [1, 6, 18].

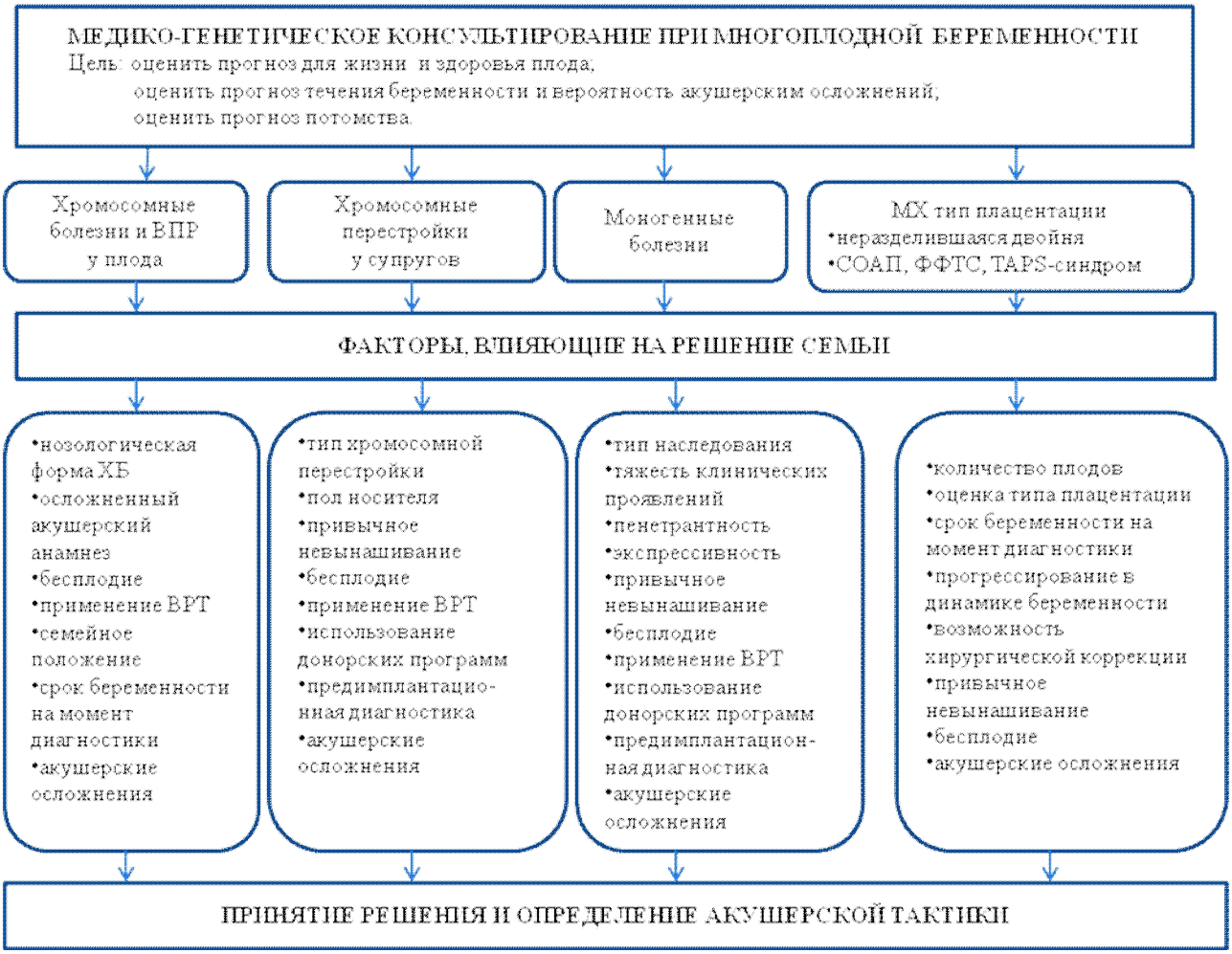

Рисунок 2. – Алгоритм медико-генетического консультирования при многоплодной беременности

Анализ УЗ и биохимических показателей комбинированного скрининга 1-го триместра беременности на выявление ХБ у плода при многоплодии.

Диагностика ХБ у плода выполняется в несколько этапов. Вначале проводится комбинированный скрининг 1-го триместра. Часть женщин имеют более высокий риск по рождению ребенка с ХБ, то есть они попадают в группу высокого риска. На втором этапе таким пациенткам в ходе МГК предлагается проведение ИПП. Нами изучены особенности проведения комбинированного скрининга 1-го триместра беременности, направленного на выявление ХБ и особенно БД при многоплодной беременности. УЗ и биохимические исследования выполнены у 817 пациенток, из них 629 случаев ДХДА двоен и 188 – МХДА. Анализировали следующие показатели: КТР плода, ТВП, концентрация АФП, ß-ХГ и PAPP-A в абсолютных и относительных величинах. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Нами получены значимые отличия при МХ и ДХ двойнях по концентрации PAPP-A и АФП при отсутствии подобных различий для ß-ХГ. Значение PAPP-A при МХ двойне оказалось равным 0,8±0,45 MoM и было ниже, чем при ДХ (1,0±0,55 MoM, $p<0,001$).

Таблица 1. – Ультразвуковые и биохимические маркеры популяционного комбинированного скрининга 1-го триместра в группах МХ и ДХ двоен (M±σ)

Показатель	МХ двойни (376 плодов)	ДХ двойни (1258 плодов)	Достоверность
КТР, мм	56,2±7,95	56,9±8,22	p=0,11
ТВП, мм	1,2±0,53	1,2±0,62	p=0,58
ТВП, МоМ	1,0±0,42	1,0±0,51	p=0,98
АФП, IU/ml	26,3±12,72	31,1±14,92	p<0,001
АФП, МоМ	1,14±0,57	1,3±0,70	p<0,001
ß-ХГ, IU/ml	101,7±60,77	106,1±61,97	p=0,12
ß-ХГ, МоМ	1,22±0,76	1,30±0,88	p=0,13
PAPP-A, IU/ml	4054,2±2277,02	5170,3±2734,05	p<0,001
PAPP-A, МоМ	0,8±0,45	1,0±0,55	p<0,001

В нашем исследовании при МХ двойнях в группу высокого риска по рождению ребенка с БД (1 : 360 и более) включена 21 беременная, что составило 11,2%. При ДХ двойнях в группе высокого риска было 56 (8,7%) пациенток, при этом значимых различий по частоте высокого риска по БД при МХ и ДХ двойнях не установлено (χ^2=0,9, p=0,350). Следовательно, хориальность при многоплодии не влияла на число беременных, вошедших в группу высокого риска по БД.

При МХ двойне в группе высокого риска по рождению ребенка с БД среднее значение ТВП составило 2,5±0,98 мм (2,3±0,13 МоМ) против 2,1±1,58 мм (1,7±1,9 МоМ) при ДХ двойне, и было значимо выше (U=354,5, p=0,037).

В ОГ БД была диагностирована в трех случаях. В группу высокого риска вошли две женщины из трех. Обеим было проведено МГК, выполнена ИПП и в обоих случаях у одного плода из двойни установлен диагноз БД. В одном наблюдении выполнена СР плода в 1-м триместре, во втором – прерывание беременности во 2-м триместре. Еще 1 случай БД пренатально не был диагностирован, женщина по результатам комбинированного скрининга 1-го триместра находилась в группе низкого риска и, следовательно, результат скрининга оказался ложноотрицательным. Таким образом, из 817 беременных женщин из трех случаев БД два были установлены пренатально. Нами рассчитана чувствительность комбинированного скрининга при многоплодии согласно формуле:

Чувствительность = 2 : 3 × 100% = **66,7%**

В ГС (n=81 574) одноплодных беременностей зарегистрировано 153 случая БД. Частота заболевания составила **1 : 533.** В 129 случаях БД была диагностирована пренатально, в 24 наблюдениях диагноз был установлен постнатально по результатам кариотипирования новорожденных с фенотипическими проявлениями заболевания, результаты скрининга были ложноотрицательными.

Чувствительность = 129 : 153 × 100% = **84,3%**

Таким образом, чувствительность скрининга при одноплодной беременности составила **84,3%** и статистически не отличалась от аналогичного показателя при многоплодной беременности (χ^2=0,68, p=0,401)

Результаты сонографических исследований при многоплодной беременности в 1-м триместре беременности.

ДПМ маточных артерий. Согласно поставленным задачам нами проведен сравнительный анализ результатов ДПМ маточных артерий при многоплодной и одноплодной беременности (таблица 2).

Таблица 2. – Результаты ДПМ маточных артерий в 1-м триместре беременности в зависимости от количества плодов (Me (LQ–UQ))

Показатели ДПМ маточных артерий	ГС1	ОГ1		Достоверность		
	(n=229)	двойня (n=136)	тройня (n=58)	ГС1/двойня	ГС1/тройня	двойня/ тройня
СДО	3,46 (2,96-6,93)	3,67 (2,98-4,53)	3,36 (2,89-4,21)	z=2,36, p=0,018	z=0,67, p=0,490	z=1,98, p=0,048
ИР	0,71 (0,67-0,76)	0,73 (0,66-0,78)	0,69±0,087	z=2,11, p=0,035	z=0,97, p=0,974	z=2,15, p=0,032
ИП	**1,65 (1,39-1,96)**	1,65±0,567	**1,49 (1,28-1,81)**	z=1,09, p=0,274	**z=2,98*, p=0,005**	z=1,64, p=0,100

Примечание – СДО – систоло-диастолическое отношение, ИР – индекс резистентности, ИП – индекс пульситивности, * достоверность различий при p<0,017 в соответствии с поправкой Бонферрони.

Сравнивая результаты ДПМ маточных артерий при двойнях и в ГС1, достоверные различия не установлены ни по одному из показателей. При сравнении значений кривых скоростей кровотока при тройнях и в ГС1 выявлены статистические различия по ИП (z=2,98, p=0,005), который оказался ниже при тройне. Это можно объяснить расположением хорионов на всей внутренней поверхности матки, что оказывает влияние на кровоток.

Нами установлены средние значения показателей ДПМ маточных артерий при МХДА двойне. ИП был равен 1,81±0,458, ИР – 0,75±0,088, СДО – 4,14 (3,46-5,32) (таблица 3). При сравнении показателей ДПМ маточных артерий у МХДА двойни с одноплодной беременностью (ГС1) получены достоверные различия по СДО – z=4,4, p<0,001 и ИР – z=3,9, p<0,001, в то время как по ИП таковые не обнаружены (z=2,2, p=0,031).

Таблица 3. – Результаты ДПМ маточных артерий в зависимости от типа плацентации Me (LQ–UQ)

Показатели ДПМ маточных артерий	Двойня		Тройня		Четверня
	МХДА (n=28)	ДХДА (n=108)	ДХТА (n=16)	ТХТА (n=42)	(n=3)
СДО	**4,14* (3,46-5,32)**	**3,55* (2,94-4,27)**	3,25 (2,74-4,03)	3,41 (2,90-4,21)	3,46 (2,96-6,93)
ИР	**0,75±0,088***	**0,71±0,091***	0,70±0,081	0,70±0,089	0,71 (0,67-0,76)
ИП	**1,81±0,458***	**1,61±0,459***	1,59±0,553	1,57±0,452	1,65 (1,39-1,96)

Примечание – * достоверность различий при p<0,007 в соответствии с поправкой Бонферрони, где число сравнений n=6, ТХТА – трихориальная триамниотическая тройня.

Анализ результатов ДПМ маточных артерий при сравнении МХДА и ДХДА двоен показал, что все показатели значимо выше при МХ типе плацентации (СДО – z=3,7, p<0,001; ИР – z=3,1, p=0,002; ИП – z=3,1, p=0,002). Проведено сравнение показателей ДПМ маточных артерий ДХТА тройни с ГС1 (p>0,007), ТХТА с ГС1 (p>0,007), а также между ДХТА и ТХТА тройнями (СДО – z=0,5, p=0,646; ИР – z=0,3, p=0,762; ИП – z=0,3, p=0,752). Таким образом, при трехплодной беременности тип плацентации не оказывает влияния на показатели ДПМ маточных артерий.

Биометрия шейки матки. Для оценки возможности прогнозирования преждевременных родов нами в сроке гестации 11-12 недель измерялась длина шейки матки по протоколу, описанному Фондом Медицины Плода. В группе женщин с не осложненной одноплодной беременностью (ГС1, n=229) длина шейки матки составила 42,0±5,24 мм (без учета истмического отдела матки) (таблица 4).

Таблица 4. – Показатели УЗ цервикометрии в 11-12 недель беременности при многоплодии (M±σ, Me (LQ-HQ)

Показатель	ГС1 (n=229)	ОГ1	
		двойня (n=136)	тройня (n=58)
Длина шейки матки, мм	42,0±5,24	**38,9±7,25***	**39,7±7,09***
Длина истмического отдела матки, мм	6,90 (5,20-8,50)	**5,50 (4,30-7,20)***	**5,00 (3,95-6,95)***
Длина шеечно-истмического комплекса, мм	48,9±6,92	**44,9±7,76***	**45,3±8,10***

Примечание – * значение уровня p<0,017 по отношению к ГС1 с учетом поправки Бонферрони.

При сравнении результатов биометрии у беременных $ОГ1_{двойня}$ и в ГС1 были получены статистически значимые различия по длине шейки матки (p<0,017), истмического отдела матки (z=5,0, p<0,001) и шеечно-истмического комплекса (p<0,017). При оценке длины шейки матки у беременных $ОГ1_{тройня}$ и в ГС1 были также получены статистически значимые различия по длине шейки матки (p<0,017), истмического отдела матки (z=4,4,p<0,001) и шеечно-истмического комплекса (p<0,017).

При оценке указанных параметров у беременных $ОГ1_{двойня}$ и $ОГ1_{тройня}$ статистически значимых различий по длине шейки матки (p>0,017), истмического отдела матки (z=1,2, p=0,248) и шеечно-истмического комплекса (p>0,017) не отмечено. При сравнении МХДА и ДХДА двоен значимых различий также установлено не было ($z_{шейка}$=1,0, p=0,298, $z_{истмический\ отдел}$=0,5, p=0,586, $z_{комплекс}$=1,5, p=0,128).

Известно, что многоплодная беременность часто наступает после применения различных методик ВРТ. Нами изучена взаимосвязь и возможное влияние применения ЭКО на длину шейки матки в 1-м триместре беременности. При сравнении результатов цервикометрии у пациенток ОГ1 с применением ЭКО (n=146) и ОГ1 при спонтанной беременности (n=48) нами не выявлено

значимых различий для шейки матки (p=0,383), истмического отдела матки (p=0,363) и для шеечно-истмического комплекса (p=0,193). Таким образом, установлено, что шейка матки и шеечно-истмический комплекс при двойнях и тройнях достоверно короче, чем при одноплодной беременности, при этом тип плацентации и метод наступления беременности не оказывают влияние на показатели цервикометрии в 1-м триместре.

Оценка сонографических признаков хориальности. Для оценки УЗ признаков типа плацентации из ОГ1 были отобраны все беременные женщины с ДХДА двойней (n=108). При проведении оценки УЗ маркера хориальности – λ-признака – при ДХДА двойне в сроках беременности 11-12, 17-18, 21-22 недели первоначально изучено расположение хорионов на основе субъективной визуальной оценки. Установлено, что в 1-м триместре беременности у 52 (48,1%) женщин хорионы выглядели как два отдельных объекта, прикрепленных к разным стенкам матки, то есть располагались раздельно, у 56 (50,9%) – хорионы определялись как единое целое и визуально оценивались как одиночный объект, то есть два хориона располагались рядом (слияние хорионов). Анализ визуализации λ-признака выполнялся в динамике в группах беременных с раздельным и слитным расположением хориона (рисунок 3).

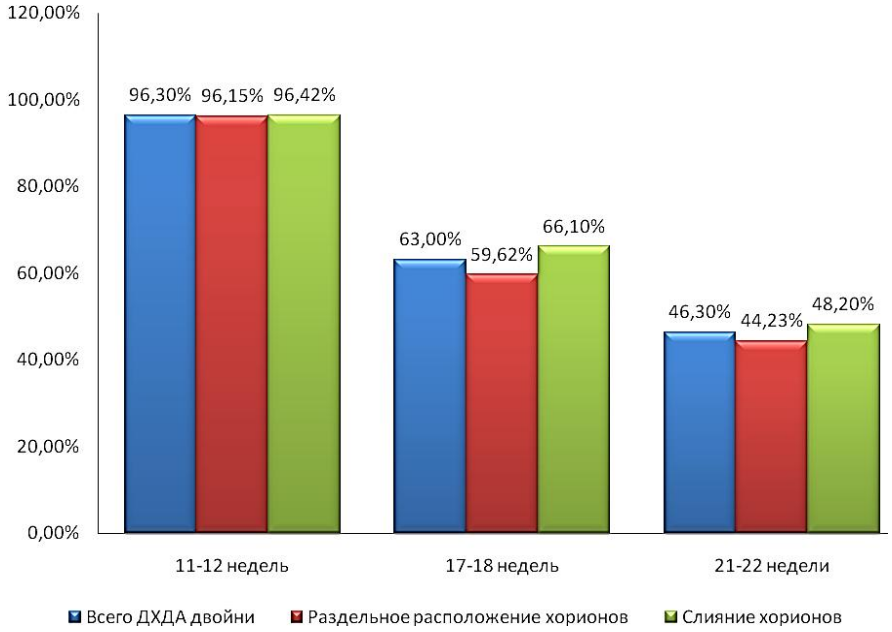

Рисунок 3. – Динамика визуализации положительного сонографического маркера хориальности λ-признака при ДХДА двойне

Как видно на рисунке 3, частота визуализации λ-признака при ДХДА двойне снижалась при увеличении срока гестации, различия оказались статистически значимыми между 1-м (11-12 недель) и 2-м (17-18 недель) триместрами беременности как в целом (χ^2=27,56, p<0,001), так при раздельном (χ^2=11,04, p<0,001) и слитном (χ^2=15,84, p<0,001) расположении хорионов [1, 48].

Была высказана гипотеза о влиянии слитного и раздельного расположения хорионов на частоту визуализации λ-признака, однако при проведении сравни-

тельного анализа между группами с раздельным и слитным расположением хорионов статистически значимых различий не установлено ($\chi^2_{11\text{-}12\ недель}$=0,01, p=0,940; $\chi^2_{17\text{-}18\ недель}$=0,48, p=0,490; $\chi^2_{21\text{-}22\ недель}$=0,17, p=0,680).

Согласно данным литературы, другим сонографическим маркером для оценки хориальности во 2-м триместре беременности является межамниотическая мембрана и ее толщина. Толщина межамниотической мембраны в 17-18 недель гестации оказалась 2,22±0,629 (95% ДИ 2,06-2,38) мм, в 21-22 недели – 2,20±0,493 (95% ДИ 2,04-2,35) мм, в 32-34 недели – 2,10±0,473 (95% ДИ 1,66-2,53) мм. При проведении статистического анализа в сроке 17-18 и 21-22 недели достоверности различий не установлено (p>0,017), также она не определена и для толщины межамниотической мембраны в сроках беременности 17-18 недель и 32-34 недели (p>0,017) и в сроках 21-22 и 32-34 недели (p>0,017). Полученные данные по оценке УЗ маркеров типа плацентации были использованы для создания экспертной компьютерной программы «Экспертная программа для определения хориальности и прогнозирования течения беременности при многоплодии» (свидетельство о регистрации компьютерной программы № 986 от 06.10.2017).

Анализ показаний, особенностей выполнения и исходов беременностей при проведении диагностических инвазивных пренатальных процедур.

Для усовершенствования техники ИПП у пациенток с многоплодной беременностью сформирована группа (n=218), включавшая 125 беременных ОГ2 и 93 женщины ГС2 с не осложненной беременностью двойней.

БВХ и АЦ. В 1-м триместре беременности БВХ провели 35 беременным: в 31 (88,6%) случае – при двойне, в 3 (8,6%) – при ТХТА тройне, в 1 (2,7%) – при трихориальной тетраамниотической (ТХТеА) четверне. У пациенток с двойнями БВХ выполнена в 6 (19,4%) случаях МХДА двоен и в 25 (80,6%) при ДХДА двойне. Во 2-м триместре беременности АЦ проведена у 68 женщин. Во всех случаях беременность была двухплодной. При оценке хориальности установлено, что в группе АЦ 19 (27,9%) беременностей оказались МХДА двойнями, 49 (72,1%) – ДХДА двойнями. В ГС2 из 93 случаев в 22 установлен МХ тип плацентации, что составляет 23,7%. Процедура ЭКО выполнена у 61 (65,5±4,92%) пациентки ГС2.

Основным показанием для проведения диагностических ИПП в ОГ2 стал высокий риск по БД: при БВХ – в 83,7% случаев (из них риск 1:50 и выше оказался у 88,9% женщин); при АЦ – в 56,0% случаев (из них риск 1:50 и выше был только в 37,8% случаев). БВХ в связи с выявлением УЗ маркеров ВПР или ХБ не проводили. Средний срок гестации при проведении БВХ составил 12,3±0,78 (95% ДИ 11,8-13,4) недели, при проведении АЦ – 17,5±1,65 (95% ДИ 17,0-18,0).

В ГС2 произошел 1 СА, что составило **1,1±1,07%**. В $ОГ2_{АЦ}$ из 68 случаев произошло 2 СА **(2,9±2,05%)**. При сравнении частоты СА у пациенток $ОГ2_{АЦ}$ и в ГС2 достоверных различий не установлено (p>0,017). У пациенток $ОГ2_{БВХ}$

СА произошел в 1 наблюдении **(2,8±2,82%)**, и различия с ГС2 также не были статистически значимы (p>0,017) (таблица 5).

Таблица 5. – Исходы беременностей и родов у пациенток с многоплодной беременностью после проведения ИПП, n (p±Sp%)

Клинический исход беременности	ОГ2		ГС2 (n=93)
	БВХ (n=35)	АЦ (n=68)	
Прерывание по генетическим показаниям	5 (14,3±5,92)	4 (5,8±2,85)	0
Самопроизвольный выкидыш	1 (2,9±2,82)	2 (2,9±2,05)	1 (1,1±1,07)
Селективная редукция	**7 (20,0±6,76)***	**1 (1,5±1,40)***	0
Саморедукция одного плода	2 (5,7±3,92)	1 (1,5±1,40)	1 (1,1±1,07)
Всего роды	29 (82,9±6,37)	62 (91,2±3,44)	92 (98,9±1,07)
Срочные роды	17 (48,6±8,45)	30 (44,1±6,02)	42 (45,2±5,16)
Преждевременные роды (23-36 недель), в том числе:	12 (41,4±9,15)	32 (51,6±6,36)	50 (54,4±5,19)
23-32 недель	4 (3,8±6,40)	10 (16,1±4,67)	15 (16,3±3,8)
33-36 недель	8 (27,6±8,30)	22 (35,5±6,10)	35 (38,0±5,06)
Кесарево сечение	**25 (73,5±7,57)***	**59 (89,4±3,79)***	81 (88,0±3,38)

Примечание – * <0,017 с учетом поправки Бонферрони.

При сравнении частоты преждевременных родов между $ОГ2_{БВХ}$ и ГС2, $ОГ2_{АЦ}$ и ГС2, а также между $ОГ2_{БВХ}$ и $ОГ2_{АЦ}$ статистически значимых различий не найдено (p>0,017). Нами не выявлено значимых различий по частоте родов в сроке гестации 23-32 недели, в сроке 33-36 недель беременности (p>0,017) (рисунок 4).

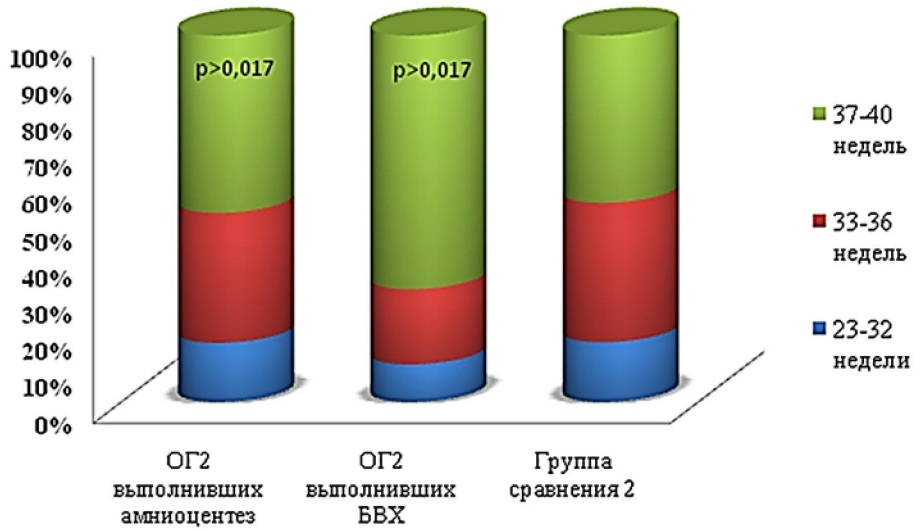

Рисунок 4. – Частота родов в различные сроки гестации при многоплодной беременности в ОГ2 и в ГС2

Средний срок родоразрешения в $ОГ2_{БВХ}$ составил 37,0 (34,0-38,0) недель, в $ОГ2_{АЦ}$ – 36,0 (34,0-38,0) недель, в ГС2 – 36,0 (34,0-37,0) недель. Средняя масса тела новорожденных в $ОГ2_{БВХ}$ составила 2440,0 (1960,0-2845,0) г, в $ОГ2_{АЦ}$ – 2600,0 (1850,0-2760,0) г, в ГС2 – 2325,0 (1800,0-2740,0) г. При сравнении среднего срока родоразрешения и массы новорожденных в $ОГ2_{БВХ}$ и ГС2 (U=518,0, p=0,390; U=1362,0 p=0,256), $ОГ2_{АЦ}$ и ГС2 (U=1002,0, p=0,432; U=3706,0,

p=0,161) и внутри ОГ2 между БВХ и АЦ (U=438,5, p=0,862; U=934,5, p=0,688) статистически значимых различий не установлено.

При сравнении методов родоразрешения оценивали частоту выполнения кесарева сечения в $ОГ2_{БВХ}$ (73,5±7,57%) и ГС2 (88,0±3,38%) (p<0,017), $ОГ2_{АЦ}$ (89,4±3,79%) и ГС2 (p>0,017), $ОГ2_{БВХ}$ и $ОГ2_{АЦ}$ (p<0,017).

Перинатальная смертность в $ОГ2_{БВХ}$ составила 55,6±31,17‰, в $ОГ2_{АЦ}$ – 33,3±16,97‰, ГС2 – 32,6±13,09‰, статистически значимых различий не установлено (p>0,017). Таким образом, можно утверждать, что проведение ИПП как в 1-м, так и во 2-м триместре не влияет на продолжительность гестации, массу новорожденных и перинатальную смертность.

Селективная редукция (СР). Современные подходы при ведении многоплодной беременности с ВПР у одного из плодов при многоплодии предусматривают выполнение СР аномального плода. В нашей клинической практике при мультихориальности процедуру выполняли преимущественно в 1-м триместре беременности с использованием калия хлорида. Из 29 случаев выполнения СР в результате ЭКО наступили 8 (27,6%) беременностей, после ИО кломифеном – 1, самопроизвольными оказались 20. Для 7 (24,1%) пациенток БВХ предшествовала проведению СР. Показаниями для проведения СР во всех 29 случаях были пороки развития, ХБ или гигрома шеи у одного плода. Средний срок беременности на момент проведения СР составил 12,6±0,94 недели, средний КТР плодов – 62,2±4,85 мм. В ходе проведения СР удалялись амниотические воды до состояния выраженного маловодия, что, по нашему мнению, минимизирует риск СА. Средний объем удаленных вод – 24,5±12,74 мл. СР в 1-м триместре беременности была выполнена у 26 беременных, среди которых в двух случаях были тройни, поэтому общее число плодов составило 54, новорожденных – 28. Все беременности завершились родами. Средний срок завершения беременности составил 39,0 (38,0-40,0) недель, средняя масса тела новорожденных – 2995,7±556,40 г, что не отличается от средних значений при доношенной одноплодной беременности в Республике Беларусь. Кесарево сечение было выполнено в 14 (53,8%) случаях в плановом порядке [30, 69]. СР во 2-м триместре беременности применяется редко. При этом необходимо учитывать как медицинские, так и психологические аспекты такого вмешательства, что требует индивидуального подхода в каждом конкретном случае. Нами проведена СР во 2-м триместре беременности у трех женщин. В двух случаях использовался 7,5% калия хлорид в сроках гестации 16 недель 5 дней и 21 неделя 2 дня. В третьем наблюдении СР плода выполнена во 2-м триместре с применением лазерной коагуляции пуповины при диагностике БД у одного плода из ДХДА двойни.

Нами разработан принципиально новый метод проведения СР плода с использованием оперативной техники – введение калия хлорида путем краниоцентеза, который может применяться при лейомиоме матки, ВПР матки,

эктопии сердца плода и в иных случаях, когда доступ к грудной клетке плода затруднен. По указанному методу подана заявка на получение патента на изобретение в Национальный центр интеллектуальной собственности, получено положительное решение предварительной экспертизы и уведомление о рассмотрении ходатайства о проведении патентной экспертизы.

Пренатальная диагностика и акушерская тактика при беременности тремя и более плодами.

На III этапе нами проведены исследования с оценкой перинатальных исходов беременностей тремя и более плодами в различных вариантах плацентации при применении инвазивных технологий, направленных на уменьшение количества плодов. Для этого была сформирована основная группа 3 (ОГЗ), включавшая 204 беременных женщины, в том числе 187 с тремя плодами, 17 – с четырьмя и более, и ГС2, включавшая 93 женщины с не осложненной беременностью двойней.

Анализ техники проведения РПМ. РПМ выполнена в 91 случае. С первой попытки РПМ успешно проведена у 89 (97,8%) беременных, у 2 (2,2%) выполнены две пункции. Среднее количество вводимого калия хлорида составило 2,75 (95% ДИ 1,10-10,00) мл. Средний объем удаленных амниотических вод был 25,0 (95% ДИ 20,0-35,0) мл. В 36 (49,3%) случаях для РПМ был выбран более доступный плод, в 21 (28,7%) – с высоким риском по БД и/или с наибольшим ТВП, в 15 (20,5%) – с наименьшим КТР, в 1 случае (1,5%) – с транзиторным мегалоцистиком. Средний размер наибольшего ТВП составил 2,43±0,49 мм. Средняя ТВП двух других плодов была 1,02±0,06 мм, различия оказались статистически достоверны ($z=4,5$, $p<0,001$). Средний наименьший КТР составил 46,9±2,04 мм, средний КТР остальных плодов был 52,05±1,12 мм ($z=2,4$, $p=0,019$).

Беременность тройней. Всего в $ОГЗ_{тройня}$ из 187 в 74 случаях семьи приняли решение провести РПМ. ЭКО использовалось в 71 (95,9%) случае. В 113 наблюдениях беременности были пролонгированы без РПМ, из них в 103 (91,1%) случаях беременность наступила после ЭКО, что не отличается от группы беременных, принявших решение о проведении ИПП ($\chi^2=1,59$, $p=0,214$). Таким образом, путь наступления беременности с применением ВРТ не влияет на решение семьи по поводу выбора РПМ как варианта тактики ведения беременности.

Средний срок родоразрешения в $ОГЗ_{тройня}$ с РПМ вне зависимости от числа живорожденных составил 36,0(35,0-38,0) недель при средней массе новорожденных 2357,0±453,55 г. Средняя масса новорожденных при РПМ до 1 плода составил 3174,4±450,95 г (таблица 6).

СА в $ОГЗ_{тройня}$ без РПМ произошел у 12 (**10,6±2,89%)** женщин, что было значимо выше, чем в $ОГЗ_{тройня}$ с РПМ (2 (**2,7±1,89%)** наблюдения, $p<0,017$) и в ГС2 (**1,1±1,07%,** $p<0,017$). Таким образом, проведение РПМ при тройне уменьшает риск СА.

Таблица 6. – Продолжительность гестации, масса новорожденных, СА и саморедукция при многоплодной беременности

Тип многоплодия	Беременные (n)	Саморедукция (n)	СА (n)	Срок родов, недели	Масса тела новорожденных, г
ГС2	93	1	1	36,0 (34,0-37,0)	2259,0±569,88
ОГЗ$_{тройня}$ с РПМ	74	1	2	36,0 (35,0-38,0)	2357,4±453,55
ОГЗ$_{тройня}$ без РПМ	113	8	12	34,2±1,62**	1927,0±179,57**
				33,0 (32,0-35,0)	1694,7±513,99
Всего ОГЗ$_{тройня}$	187	9	14		
ОГЗ$_{четверня}$ с РПМ до 3 плодов	5	1	1*	33,7±1,86	1797,8±439,5
ОГЗ$_{четверня}$ с РПМ до 2 плодов	11	0	2	35,8±1,32	2268,1±524,79
Всего ОГЗ$_{четверня}$	16	1	3		

Примечание – * прерывание по смешанным показаниям в 22 недели в связи с маловодием у одного из плодов и мочекаменной болезнью у женщины, ** рождение двух живых детей.

В ОГЗ$_{тройня}$ без РПМ в 8 (7,0±2,41%) случаях произошла саморедукция одного из плодов во 2-м или 3-м триместре беременности, что статистически выше по сравнению с ГС2 (1,1±1,07%, p<0,017) и по сравнению с ОГЗ$_{тройня}$ с РПМ (1 (1,4±1,35%) случай, p<0,017). Срок родоразрешения в ОГЗ$_{тройня}$ без РПМ с саморедукцией до двойни составил 34,2±1,62 недели с массой тела 1927,0±179,57 г. При сравнении массы плодов в ОГЗ$_{тройня}$ без РПМ с саморедукцией до двойни и в ОГЗ$_{тройня}$ с РПМ до двойни получены статистические различия (z=2,1, p=0,035). При сопоставлении сроков родоразрешения в этих же группах беременных различия также достоверны (z=2,9, p=0,003). Таким образом, несмотря на то, что беременность завершилась рождением двух живых детей как при РПМ до двойни, так и у пациенток, пролонгировавших беременность тройней и с саморедукцией одного из плодов во 2-м или 3-м триместрах, средняя масса новорожденных в группе РПМ достоверно выше, равно как и срок родоразрешения. При рождении трех детей в ОГЗ$_{тройня}$ без РПМ срок родоразрешения составил 33,0 (32,0-35,0) недели, масса новорожденных – 1694,7±513,99 г. При сравнении с ОГЗ$_{тройня}$ с РПМ получены статистические различия по продолжительности гестации (36,0 (35,0-38,0) недель, z=2,5, p<0,001) и по массе (2357,0±453,55 г, p<0,001). Частота родов до 32 недель гестации в ОГЗ$_{тройня}$ без РПМ составила 30,7±4,59% (34 случая). При сравнении частоты родов в сроке 23-32 недели гестации с ГС2 (15 (16,3±3,91%) случаев) получены статистически значимые различия (p<0,017). При сравнении частоты родов до 32 недель гестации в ОГЗ$_{тройня}$ без РПМ с ОГЗ$_{тройня}$ с РПМ (4 (5,4±2,63%) случая) также получены статистические различия (p<0,001). Частота преждевременных родов до 32 недель в ОГЗ$_{тройня}$ с РПМ и ГС2 статистически не различалась (p>0,017). Перинатальная смертность в ОГЗ$_{тройня}$ без РПМ составила 82,1±19,66‰ и была статистически значимо выше по сравнению с ОГЗ$_{тройня}$ с РПМ (p<0,017) и ГС2 (p<0,017).

Беременность четверней. В ОГЗ было 16 четырехплодных беременностей и 1 пятиплодная. Среди всех четырехплодных беременностей 10 были тетрахориальными тетраамниотическими (ТеХТеА), 6 – ТХТеА. Таким образом, в 37,5±12,1% случаев два из четырех плодов имели общую плаценту и с высокой вероятностью происходили из одной зиготы. В $ОГЗ_{четверня}$ произошло 2 выкидыша и 1 прерывание беременности по сочетанным показаниям, что составило 18,8±9,76%. При сравнении частоты СА при $ОГЗ_{тройня}$ и $ОГЗ_{четверня}$ получены статистически значимые различия ($p<0,05$). При сравнении частоты СА в $ОГЗ_{четверня}$ при выполнении РПМ до тройни и до двойни статистически значимых различий не обнаружено ($p>0,05$).

Тактика РПМ при монохориальном типе плацентации. За период с 2006 г. по 2017 г. при трех- и четырехплодных беременностях при МХ двух плодов РПМ нами выполнялась 18 раз. В 6 наблюдениях для ТХТеА четверни, в 12 – для ДХТА тройни. Тактика проведения РПМ претерпела значительные изменения в течение последних лет. Нами высказано предположение, что в случае гибели одного из МХ близнецов риск саморедукции второго плода может быть высоким, и целесообразно проведение редукции одного из МХ близнецов с последующей выжидательной тактикой. В подтверждение этого предположения выполнено 14 РПМ с использованием данной тактики. При динамическом контроле на 1-е, 3-и, 7-е сутки второй плод из МХ пары саморедуцировался в 12 случаях в течение первых суток, что составило **85,7±9,35%**. В 2 клинических наблюдениях ТХТеА четверни, когда второй МХ плод выжил, проведен анализ УЗ и патоморфологических данных и взят биологический материал для проведения теста ДНК, который подтвердил МЗ происхождение МХ пары [29].

Определение зиготности и хориальности при спонтанной беременности тройней. Структура хориальности в ОГЗ при спонтанной беременности тройней (n=13) оказалась: ТХ – в 1 (7,8%) случае, ДХ – в 10 (76,9%), МХ – в 2 (15,3%). Проведено молекулярно-генетическое тестирование зиготности в 9 из 13 наблюдений. Биологическим материалом для анализа были соскоб слизистой оболочки щеки, пятна крови, высушенные на FTA-бланке, ягодичная мышца абортированных плодов. В 4 случаях зиготность не определялась, так как биологический материал плодов или новорожденных был не доступен. Установлено МЗ происхождение всех трех близнецов в 55,6% случаев, ДЗ – в 22,2%, тризиготное (ТЗ) – в 22,2%. Считается, что МЗ происхождение всех трех плодов является исключительно редкой ситуацией [Guilherme, R. 2009]. Однако наше исследование доказывает, что при спонтанной беременности тройней зигота претерпевает поэтапное неоднократное деление чаще, чем происходит одновременное созревание трех и более яйцеклеток, что следует учитывать при проведении МГК и планировании тактики ведения беременности (рисунок 5).

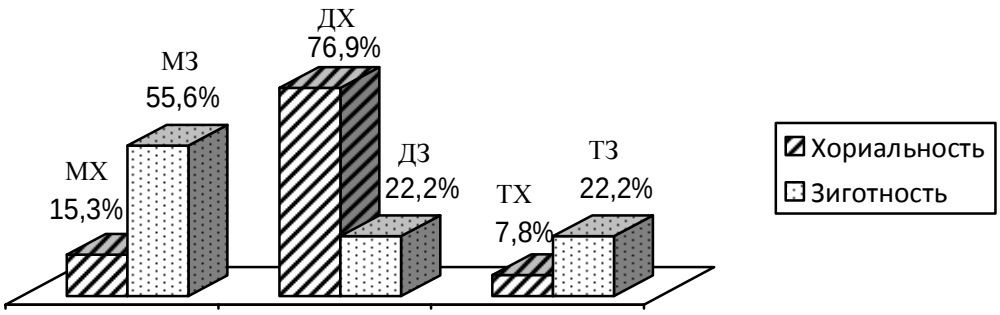

Рисунок 5. – Соотношение хориальности и зиготности при спонтанной беременности тройней

Разработка комплексной программы пренатальной диагностики, МГК и инвазивных пренатальных технологий при многоплодной беременности.

Нами разработана и внедрена в медицинскую практику комплексная программа пренатальной диагностики, МГК и инвазивных пренатальных технологий при многоплодии для оптимизации тактики ведения беременности и снижения частоты неблагоприятных перинатальных исходов (рисунок 6).

Рисунок 6. – Схема комплексной программы пренатальной диагностики, медико-генетического консультирования при многоплодной беременности

Предложены и внедрены в комплекс пренатальной диагностики современные методы медицинской профилактики при многоплодной беременности, направленные на элиминацию плода с ВПР при сохранении беременности. Предложенные новые инвазивные технологии позволяют избежать прерывания беременности при диагностике ВПР у одного из плодов при многоплодии и провести медицинскую профилактику рождения ребенка с тяжелой врожденной патологией, приводящей к младенческой смертности и/или инвалидности. Комплексная программа при трех и более плодах на первом этапе расширена за счет использования предложенной нами ИПП, направленной на уменьшение количества развивающихся плодов – РПМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Врожденные пороки развития диагностированы у 73 (42,9±4,91‰) плодов и новорожденных при двойне и у 3876 (47,5±0,74‰) при одноплодной беременности ($p>0,05$). Изолированные врожденные пороки развития выявлены у 39 (22,9±3,63‰) плодов в основной группе и у 3071 (37,6±0,67‰) в группе сравнения ($p<0,05$). При этом множественные врожденные пороки развития зарегистрированы в 805 (9,9±0,35‰) случаях при одноплодной беременности, что статистически значимо ниже, чем при многоплодии – 32 (18,8±3,29‰, $p<0,05$). Анализ структуры показал, что изолированные врожденные пороки развития в основной группе составили 53,5±5,83%, в группе сравнения – 79,3±0,65% ($p<0,05$), а множественные врожденные пороки развития – 43,8±5,81% и 20,7±0,65% соответственно ($p<0,05$). Таким образом, общая частота врожденных пороков развития при многоплодной и одноплодной беременности не отличается, в то же время множественные врожденные пороки развития чаще диагностируются при многоплодии, а изолированные врожденные пороки развития – при одноплодной беременности. Установлена частота пороков развития в зависимости от типа плацентации: 56,1±11,36‰ – при монохориальных двойнях, 36,4±5,21‰ – при дихориальных ($p>0,05$). При сравнительной оценке структуры врожденных пороков развития достоверные различия по частоте изолированных врожденных пороков развития и врожденных пороков сердца не выявлены ($p>0,05$), а частота множественных врожденных пороков развития у обоих плодов при монохориальных двойнях составила 1,5±0,50%, что выше, чем при дихориальных (0,2±0,11%, $p<0,05$) [1, 21, 22, 39, 54, 59, 62, 63, 67, 68, 70].

2. При многоплодной беременности двойней частота неблагоприятных перинатальных исходов составила 10,7±1,06% беременностей, при этом тип плацентации влияет на исход беременности. Так, частота неблагоприятных пренатальных исходов при монохориальной двойне значимо выше – 20,0±2,79%, чем

при дихориальной – 7,7±1,05% (p<0,05). Врожденные пороки развития диагностированы у плода в 69,2% случаев, у новорожденных – в 30,8%. Среди беременностей, прерванных по медико-генетическим показаниям, преобладали таковые с монохориальными двойнями – 75,0%. Среди причин прерывания беременностей как в 1-м (28%), так и во 2-м (46%) триместрах были состояния, связанные с монохориальным типом плацентации (бластопатии, фето-фетальный трансфузионный синдром) [1, 21, 22, 59].

3. Средние значения толщины воротникового пространства при многоплодной беременности: при монохориальной двойне – 1,2±0,53 мм (1,0± 0,42 MoM), при дихориальной – 1,2±0,62 мм (1,0±0,51 MoM). Установлены значимые различия при монохориальной и дихориальной двойнях по концентрации PAPP-A и АФП как по абсолютным значениям, так и по относительным: PAPP-A=4054,2±2277,02 IU/ml (0,8±0,45 MoM) при монохориальных, PAPP-A=5170,3±2734,05 IU/ml (1,0±0,55 MoM) при дихориальных (p<0,001); АФП=26,3±12,72 IU/ml (1,1±0,57 MoM) при монохориальных, АФП=31,1±14,92 IU/ml (1,3±0,70 MoM) при дихориальных (p<0,001) при отсутствии подобных различий для ß-ХГ(1,3±0,88 MoM, 1,2±0,76 MoM, p>0,05). Чувствительность скрининга на болезнь Дауна при многоплодной беременности – 66,7%, при одноплодной – 84,3% (χ^2=0,68, p=0,401). Значимых различий по группам высокого риска при монохориальных двойнях (11,2%) и при дихориальных (8,7%) не установлено (χ^2=0,9, p=0,350) при средних значениях толщины воротникового пространства у монохориальных двоен 2,5±0,98 мм (2,3±0,13 MoM), у дихориальных – 2,1±1,58 мм (1,7±1,90 MoM, U=354,5, p=0,037) [1, 7, 16, 18, 26, 27, 51, 52, 53, 60, 64].

4. Частота ультразвуковой визуализации λ-признака при дихориальной диамниотической двойне составила 96,3% в 11-12 недель, 63,0% – в 17-18 недель, 46,3% – в 21-22 недели и оказалась значимой с 11-12-й до 17-18-й недели гестации как в целом (p<0,001), так при раздельном (p<0,001) и при слитном (p<0,001) расположении плацент. Средняя толщина межамниотической мембраны в 17-18 недель гестации – 2,22±0,629 (95% ДИ 2,06-2,38) мм, в 21-22 недели – 2,20±0,493 (95% ДИ 2,04-2,35) мм, в 32-34 недели – 2,10±0,473 (95% ДИ 1,66-2,53) мм, что является дополнительным маркером для диагностики характера плацентации, как указано в разработанной компьютерной программе «Экспертная программа для определения хориальности и прогнозирования течения беременности при многоплодии» [1, 48].

5. Количество плодов и тип плацентации влияют на показатели допплерометрии маточных артерий в 1-м триместре беременности. Если при двойнях достоверные различия по сравнению с одноплодной беременностью не установлены, то при тройнях ИП составил 1,49 (1,28-1,81) и был ниже, чем в группе сравнения (1,65 (1,39-1,96), z=2,98, p=0,005). При различных типах плацентации показате-

ли допплерометрия маточных артерий различались по СДО (4,14 (3,46-5,32), 3,46 (2,96-6,93), z=4,4, p<0,001) и ИР (0,75±0,088, 0,71 (0,67-0,76), z=3,9, p<0,001) при сравнении монохориальной диамниотической двойни и одноплодной беременности; по СДО (4,14 (3,46-5,32), 3,55 (2,94-4,27), z=3,7, p<0,001), по ИР (0,75±0,088, 0,71±0,091, z=3,1, p=0,002), по ИП (1,81±0,548, 1,61±0,459, z=3,1, p=0,002) при монохориальной диамниотической и дихориальной диамниотической двойнях. Между дихориальной триамниотической и трихориальной триамниотической тройнями, а также дихориальной диамниотической двойней и трихориальной триамниотической тройней различий не установлено (p>0,007, с учетом поправки Бонферрони) [1, 7, 11, 20, 34, 40, 41].

6. Результаты ультразвуковой цервикометрии в 11-13 недель у беременных с многоплодием достоверно отличались от значений при одноплодной беременности по длине шейки матки (двойня – 38,9±7,25 мм, тройня – 39,7±7,09 мм, ГС1 – 42,0±5,24 мм, p<0,017), истмического отдела матки (двойня – 5,50 (4,30-7,20) мм, тройня – 5,00 (3,95-6,95) мм, ГС1 – 6,90 (5,20-8,50) мм, p<0,001) и шеечно-истмического комплекса (двойня – 44,9±7,76 мм, тройня – 45,3±8,10 мм, ГС1 – 48,9±6,92 мм, p<0,017). При многоплодии количество плодов и тип плацентации не оказывают влияния на длину шейки матки (p>0,017) [1, 19, 20, 42, 57].

7. Средний срок проведения биопсии ворсин хориона при многоплодии составил 12,3±0,78 (95% ДИ 11,8-13,4) недели беременности. В 74% случаев пункцию выполняли только одному плоду. При амниоцентезе средний срок гестации 17,5±1,65 (95% ДИ 17,0-18,0). Пункция амниотической полости выполнялась преимущественно обоим плодам (89,7%). Основным показанием для биопсии ворсин хориона в 83,7% случаев, для амниоцентеза в 55,8% был высокий риск по болезни Дауна. Проведение инвазивных пренатальных процедур при многоплодии как в 1-м, так и во 2-м триместрах беременности не оказывает влияния на частоту самопроизвольного выкидыша (биопсии ворсин хориона – 2,8±2,82%, амниоцентез – 2,9±2,05%, ГС2 – 1,1±1,07%, p>0,017), средний срок родоразрешения (биопсии ворсин хориона – 37,0 (34,0-38,0) недель, амниоцентез – 36,0 (34,0-38,0) недель, ГС2 – 36,0 (34,0-37,0) недель, p>0,017), массу новорожденных (биопсия ворсин хориона – 2440,0 (1960,0-2845,0) г, амниоцентез – 2600,0 (1850,0-2760,0) г, ГС2 – 2325,0 (1800,0-2740,0) г, p>0,017). Диагностические инвазивные процедуры не увеличивают частоту преждевременных родов (биопсии ворсин хориона – 41,4±9,15%, амниоцентез – 51,6±6,36%, ГС2 – 54,4±5,19%, p>0,017) [1, 2, 3, 4, 5, 16, 18, 23, 36, 37, 38, 44, 47, 49, 50, 55, 66].

8. Разработан метод селективной редукции плода при многоплодной беременности с использованием калия хлорида путем краниоцентеза. Средний срок завершения беременности с применением селективной редукции составил 39,0 (38,0-40,0) недель при средней массе тела новорожденных 2995,7±556,40 г. Для уменьшения риска самопроизвольного аборта необходимо удалять околоплод-

ные воды из амниотической полости редуцированного плода и направлять для генетического тестирования [1, 30, 45, 69].

9. При многоплодной беременности тройней частота самопроизвольного аборта составила 10,6±2,89%, что выше, чем при проведении редукции плода до двойни (2,7±1,89%, p<0,017) и в ГС2 (1,1±0,07%, p<0,017). Благодаря проведению процедуры редукции сократилась частота преждевременных родов до 32 недель в 5 раз с 30,7±4,59% до 5,4±2,63%, что позволило пролонгировать беременность с 33,0 (32,0-35,0) до 36,0 (35,0-38,0) недель и увеличить массу новорожденных с 1694,7±513,99 г до 2357±453,55 г со снижением перинатальной смертности в 2,5 раза с 82,1±19,66‰ до 31,7±15,62‰. Частота невынашивания беременности, срок родоразрешения, масса новорожденных, структура преждевременных родов, перинатальная смертность у беременных тройней, выполнивших редукцию, и в ГС2 не различались (p>0,017) [1, 14, 15, 61].

10. Среди спонтанных беременностей тройней наблюдаются разнообразные типы плацентации: монохориальная – 15,3%, дихориальная – 76,9%, трихориальная – 7,8%. Частота монозиготного происхождения всех трех плодов преобладает и составляет 55,6%, дизиготного – 22,2%, тризиготного – 22,2%, что свидетельствует о высокой вероятности формирования многоплодной беременности в результате многократного и поэтапного деления единственной либо одной из двух образовавшихся первично зигот. Для минимизации осложнений и снижения частоты выкидыша при тройне и четверне с монохориальным типом плацентации необходимо предлагать проведение редукции только одного плода из монохориальной пары с последующей выжидательной тактикой. Риск антенатальной гибели второго плода при монохориальном типе плацентации при проведении редукции в 1-м триместре беременности с использованием калия хлорида высокий и составляет 85,7±9,35% [1, 8, 17, 31, 32, 56, 58].

11. При беременности четырьмя и более плодами тактика ведения зависит от типа плацентации, результатов комбинированного скрининга 1-го триместра по выявлению групп высокого риска по хромосомным болезням. Частота монохориального типа плацентации при четверне – 37,5±12,1%, что выше, чем при тройне (9,4±2,23%, p<0,05). Во всех случаях четырехплодной беременности проведена редукция, при этом частота самопроизвольного выкидыша составила 18,8±9,76% и была значимо выше по сравнению с таковой у троен (p<0,05) и в ГС2 (p<0,05). При беременности тремя, четырьмя и более плодами следует проводить редукцию. Выбор плода для редукции осуществляется в пользу плода с наименьшим копчико-теменным размером, наибольшей толщиной воротникового пространства, неизвестным кариотипом, более доступного для оперативного вмешательства или плода из монохориальной пары [1, 13, 14, 15, 29].

12. Медико-генетическое консультирование при многоплодной беременности должно предшествовать всем видам инвазивных пренатальных процедур

и следовать за ними. В связи с высоким генетическим риском рождения ребенка с пороками развития медико-генетическое консультирование в пренатальном периоде следует проводить неоднократно при семейном носительстве хромосомных перестроек и при моногенных болезнях. Срок беременности на момент проведения первичной консультации составляет 11,8±0,63 недели и оказывает влияние на решение семьи и выбор дальнейшей тактики ведения. Тяжесть клинических проявлений заболевания у новорожденного, исходы предшествующих беременностей, бесплодие, применение методов ВРТ, семейное положение являются основополагающими и требуют коллегиального решения специалистов разных областей медицины с разъяснением акушерской и генетической ситуации, что оказывает непосредственное влияние на решение семьи [1, 6, 9, 12, 18, 21, 24, 25, 28, 33, 43, 44, 46, 65].

13. Внедрение в практику службы охраны материнства и детства Республики Беларусь разработанной комплексной программы пренатальной диагностики, медико-генетического консультирования и инвазивных пренатальных технологий при многоплодной беременности позволяет снизить количество акушерских осложнений и частоту рождения детей с врожденными пороками развития с годовым экономическим эффектом в размере 8 146 495,6 белорусских рубля [1, 14, 15, 69].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Полученные данные по частоте и структуре врожденных пороков развития могут быть использованы для проведения медико-генетического консультирования, и определения как прогноза потомства, так и пренатальных рисков при многоплодной беременности. Частота врожденных пороков развития при многоплодии в целом выше, чем при одноплодной беременности. При монохориальной двойне каждая 5-я беременность завершается не благополучно, что следует учитывать при планировании тактики ведения беременности.

2. Высокая чувствительность скрининга на болезнь Дауна (66,7%) указывает, что эффективность скрининга при многоплодной беременности не отличается от таковой при одноплодной (84,3%, $p>0,05$), однако при расчете риска по хромосомным болезням дискриминирующим маркером является толщина воротникового пространства, что требует наиболее тщательного ультразвукового осмотра при многоплодной беременности, выполнения исследования опытным и квалифицированным специалистом. Группа высокого риска при монохориальных двойнях составляет 11,2% за счет увеличения средних показателей толщины воротникового пространства до 2,5 мм, что указывает на необходимость проведения дополнительных ультразвуковых исследований в динамике беременности для ранней диагностики фето-фетального трансфузионного синдрома.

3. Разработанная современная компьютерная программа «Экспертная программа для определения хориальности и прогнозирования течения беременно-

сти при многоплодии» может быть использована в качестве программного обеспечения в кабинетах пренатальной диагностики в областных медико-генетических центрах, в кабинетах ультразвуковой диагностики женских консультаций для оценки типа плацентации. В дальнейшем, для повышения качества экспертных оценок предусмотрена возможность добавления или изменения правил, введения новых переменных для входных данных, а также определение меры уверенности и определение многозначных (более двух значений) лингвистических переменных для бинарных признаков.

4. При скрининге 1-го триместра при многоплодной беременности необходимо проводить измерение шейки матки и указывать полученные данные в ультразвуковом заключении, поскольку значимое укорочение длины шейки матки при многоплодной беременности может быть использовано для формирования группы высокого риска по преждевременным родам и для проведения медицинской профилактики невынашивания.

5. При пренатальной диагностике врожденной и наследственной патологии у одного плода из двойни должна быть предложена селективная редукция в сроке гестации 11-21 неделя. В ходе медико-генетического консультирования при летальной патологии у плода может быть принято решение о пролонгировании беременности в интересах здорового плода без проведения инвазивных пренатальных вмешательств.

6. Выявление врожденных пороков развития у одного плода при трех- и четырехплодной беременности требует персонифицированной программы пренатальной диагностики. При планировании акушерской тактики ведения беременности с тремя и более плодами, наступившей спонтанно, при оценке прогноза потомства и выборе инвазивного вмешательства необходимо учитывать, что зигота может многократно и поэтапно делиться с формированием многоплодной беременности с различными вариантами плацентации.

7. Разработанная и внедренная в практику комплексная программа пренатальной диагностики, медико-генетического консультирования и инвазивных пренатальных технологий может использоваться в практической работе ГУ РНПЦ «Мать и дитя», областных медико-генетических центров, межрайонных и городских перинатальных центров.

8. По результатам диссертационного исследования разработаны и утверждены 7 инструкций по применению. Полученные новые научные данные внедрены в учебный процесс УО «БелМАПО» и УО «БГМУ», а также в практическую работу учреждений здравоохранения Республики Беларусь. Разработан учебно-методический модуль, который используется в работе на кафедре неонатологии и медицинской генетики УО «БелМАПО» для повышения профессионального уровня специалистов и согласуется с общемировыми тенденциями в подготовке врачей-генетиков [D. Riconda, 2018] [63–70].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Монография

1. Прибушеня, О. В. Пренатальная диагностика и медико-генетическое консультирование при многоплодной беременности: монография / О. В. Прибушеня, Л. Ф. Можейко. – Минск : А. Н. Вараксин, 2017. – 228 с.

Статьи в научных журналах

2. Инвазивная пренатальная диагностика генетически обусловленных аномалий плода в первом триместре беременности / Е. И. Головатая, О. В. Прибушеня, Н. Б. Гусина, И. В. Новикова, Г. И. Лазюк // Здравоохранение. – 2005. – № 8. – С. 38–41.

3. Головатая, Е. И. Биопсия ворсин хориона первого триместра: некоторые цитогенетические и акушерские аспекты / Е. И. Головатая, О. В. Прибушеня, Г. И. Лазюк // Мед. генетика. – 2006. – Т. 5, № 10. – С. 8–12.

4. Анализ результатов и отдаленных последствий диагностического амниоцентеза во втором триместре беременности / О. В. Прибушеня, Е. И. Головатая, Н. Б. Гусина, Г. И. Лазюк, С. Л. Воскресенский // Мед. генетика. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 33–37.

5. Дискордантность кариотипов при пренатальной диагностике синдрома Патау в первом триместре беременности / О. В. Прибушеня, Е. И. Головатая, И. В. Новикова, Л. М. Лиштван // Пренатальная диагностика. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 253–259.

6. Прибушеня, О. В. Диагностика синдрома Дауна в первом триместре у одного плода из двойни после ЭКО / О. В. Прибушеня, Т. А. Плевако, Е. И. Головатая // Мед. новости. – 2010. – № 8. – С. 74–75.

7. Гусина, Н. Б. Пренатальный скрининг и биохимические маркеры патологии плода. Обзор литературы / Н. Б. Гусина, А. А. Гусина, О. В. Прибушеня // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2011. – № 5. – С. 103–112.

8. Редкий случай монозиготной монохориальной диамниотической тройни с врожденными пороками развития у двух плодов (торакоомфалопаги с гигромой шеи) / О. В. Прибушеня, Т. В. Осадчук, И. В. Новикова, Н. И. Моссэ, К. А. Моссэ, Е. И. Головатая, Л. А. Савенко // Пробл. репродукции. – 2011. – Т. 17, № 6. – С. 93–98.

9. Прибушеня, О. В. Медико-генетическое консультирование при носительстве реципрокных транслокаций одним из супругов. Сегрегация хромосом. Обзор литературы / О. В. Прибушеня, Е. И. Головатая, М. Г. Дувакина // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 2. – С. 75–86.

10. Прибушеня, О. В. Ультразвуковое исследование при многоплодии. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения / О. В. Прибушеня,

Т. В. Лемешевская, М. Г. Дувакина // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 6. – С. 88–106.

11. Гусина, А. А. Пренатальный скрининг и возможности раннего прогнозирования осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Обзор литературы / А. А. Гусина, Н. Б. Гусина, О. В. Прибушеня // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – № 1. – С. 101–111.

12. Исходы беременности в семьях носителей робертсоновских транслокаций / Е. И. Головатая, О. В. Прибушеня, Г. И. Лазюк, А. С. Бойша // Мед. генетика. – 2013. – Т. 12, № 7. – С. 41–46.

13. Прибушеня, О. В. Акушерская тактика и перинатальные исходы при многоплодной беременности: критерии отбора плодов для редукции / О. В. Прибушеня // Пробл. репродукции. – 2013. – Т. 19, № 5. – С. 94–99.

14. Прибушеня, О. В. Перинатальные исходы при многоплодной беременности. Обзор литературы / О. В. Прибушеня // Пробл. репродукции. – 2013. – Т. 19, № 5. – С. 30–34.

15. Прибушеня, О. В. Беременность тройней: медико-генетическое консультирование, акушерская тактика и перинатальные исходы / О. В. Прибушеня, Е. И. Головатая // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – № 3. – С. 42–51.

16. Прибушеня, О. В. Диагностика синдрома Дауна в 1 триместре беременности при многоплодии / О. В. Прибушеня, Н. Б. Гусина // Пренатальная диагностика. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 103–110.

17. Монозиготная дихориальная триамниотическая тройня с врожденным пороком сердца у одного из монохориальных близнецов / О. В. Прибушеня, Т. В. Осадчук, Н. А. Венчикова, Е. И. Головатая // Пренатальная диагностика. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 248–254.

18. Медико-генетическое консультирование и тактика ведения беременности при диагностике хромосомной патологии у одного плода из двойни / О. В. Прибушеня, Т. А. Плевако, Е. И. Головатая, Т. М. Крицкая, Н. А. Венчикова, И. Л. Дусь, Э. Р. Юсубова, Л. В. Подлещук, Е. Г. Требка, Т. М. Егорова, Л. А. Савенко // Пренатальная диагностика. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 329–334.

19. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование преждевременных родов по анамнестическим, биохимическим и ультразвуковым маркерам первого триместра беременности / Т. В. Лемешевская, Э. Р. Юсубова, О. В. Прибушеня // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – Минск, 2014. – № 5. – С. 15–23.

20. Прибушеня, О. В. Допплерометрия маточных артерий и измерение длины шейки матки в первом триместре при одноплодной и многоплодной беременности / О. В. Прибушеня, Т. В. Лемешевская, М. Г. Дувакина // Пренатальная диагностика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 305–312.

21. Врожденные пороки развития и неблагоприятные перинатальные исходы при многоплодной беременности / О. В. Прибушеня, Г. И. Лазюк, О. Л. Зобикова, А. А. Лазаревич, И. В. Новикова // Пренатальная диагностика. – 2015 – Т. 14, № 1. – С. 52–61.

22. Прибушеня, О. В. Частота и структура врожденных пороков у плодов и новорожденных при беременности двойней / О. В. Прибушеня, Г. И. Лазюк, А. А. Лазаревич // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 1. – С. 51–62.

23. Прибушеня, О. В. Современные инвазивные пренатальные технологии при многоплодной беременности / О. В. Прибушеня, Л. Ф. Можейко // Пренатальная диагностика. – 2015 – Т. 14, № 3. – С. 189–195.

24. Синдром обратной артериальной перфузии близнецов: медико-генетическое консультирование, акушерская тактика и методы коррекции / О. В. Прибушеня, И. В. Новикова, В. Л. Семенчук, А. А. Лазаревич, М. В. Белуга // Пренатальная диагностика. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 215–223.

25. Cyclopia and other defects in a fetus with unique chromosomal rearrangement / E. Golovataya, O. Pribushenya, E. Trebka, I. Novikova, I. Lurie // Genet. Counsel. – 2015. – Vol. 26, № 3. – P. 359–364.

26. Лемешевская, Т. В. Использование комбинированного скрининга первого триместра беременности и результатов патоморфологического исследования плаценты для прогнозирования мертворождения / Т. В. Лемешевская, С. Ю. Нагибович, О. В. Прибушеня // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – Т 6, № 4. – С. 440–451.

27. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование мертворождения по результатам комбинированного скрининга первого триместра беременности / Т. В. Лемешевская, О. В. Прибушеня // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 213–218.

28. Случай атрезии главного бронха у плода из дихориальной, диамниотической двойни / И. В. Новикова, И. В. Соловьева, О. В. Прибушеня, Т. В. Лемешевская, Е. В. Шепелевич // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 257–263.

29. Тактика редукции плода при многоплодии в первом триместре беременности при монохориальности / О. В. Прибушеня, С. А. Котова, В. И. Рыбакова, И. С. Цыбовский // Пробл. репродукции. – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 120–125.

30. Прибушеня, О. В. Селективная редукция плода с наследственной и врожденной патологией при многоплодной беременности / О. В. Прибушеня, Т. А. Плевако, О. М. Хурс // Пробл. репродукции. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 67–73.

31. Фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме у монохориальной триамниотической

тройни, наступившей после применения ЭКО ИКСИ / О. В. Прибушеня, В. Л. Семенчук, М. В. Белуга, Т. В. Лемешевская // Пробл. репродукции. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 76–81.

32. Определение зиготности при многоплодии. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения самопроизвольно наступивших беременностей тройней / О. В. Прибушеня, О. М. Хурс, С. А. Котова, В. И. Рыбакова, И. С. Цыбовский // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 318–327.

33. Семенчук, В. Л. Акушерская тактика и методы коррекции синдрома обратной артериальной перфузии близнецов / В. Л. Семенчук, М. В. Белуга, О. В. Прибушеня // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 48–56.

34. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование преэклампсии при проведении комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности / Т. В. Лемешевская, О. В. Прибушеня // Акушерство и гинекология. – 2017. - № 12. – С. 52–59.

35. Прибушеня, О. В. Суперфетация и суперфекундация как причина дискордантного развития плодов при многоплодии / О. В. Прибушеня // Мед. новости. – 2018. - № 4. – С. 33-36.

Статьи в сборниках научных работ

36. Головатая, Е. И. Дискордантность кариотипов при синдроме Дауна в первом триместре беременности / Е. И. Головатая, О. В. Прибушеня, Л. А. Савенко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 120–125.

37. Головатая, Е. И. Мозаицизм при пренатальной диагностике синдрома Патау в первом триместре беременности / Е. И. Головатая, О. В. Прибушеня, Л. А. Савенко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 125–131.

38. Громыко, О.А. Тетраплоидия в клетках аспирата ворсин хориона: тактика медико-генетического консультирования и исходы беременностей / О. А. Громыко, Е. И. Головатая, О. В. Прибушеня // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 131–136.

39. Система мониторинга и эффективность пренатальной диагностики врожденных пороков развития в Беларуси / А. А. Ершова-Павлова, Е. Г. Ильи-

на, Г. А. Карпенко, А. А. Лазаревич, Э. И. Мараховская, И. В. Новикова, О. В. Прибушеня, Р. Д. Хмель, И. В. Наумчик // БГМУ: 90 лет в авангарде белорусской науки и практики : сб. науч. тр. / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Кулаги. – Минск, 2014. – Вып. 4. – С. 85–87.

40. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование гестоза по анамнестическим, ультразвуковым и биохимическим маркерам первого триместра беременности / Т. В. Лемешевская, А. А. Гусина, О. В. Прибушеня // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 156–162.

41. Прибушеня, О. В. Допплерометрия маточных артерий в первом триместре при одноплодной и многоплодной беременности / О. В. Прибушеня, Т. В. Лемешевская // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 163–168.

42. Прибушеня, О. В. Ультразвуковая оценка длины шейки матки в первом триместре для прогнозирования преждевременных родов при многоплодной беременности / О. В. Прибушеня, Т. В. Лемешевская, Э. Р. Юсубова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 168–175.

43. Юсубова, Э. Р. Пренатальная ультразвуковая диагностика генных синдромов с укорочением длинных трубчатых костей / Э. Р. Юсубова, И. Н. Мотюк, О. В. Прибушеня // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 184–189.

44. Прибушеня, О. В. Диагностические инвазивные пренатальные процедуры при многоплодной беременности / О. В. Прибушеня, Л. Ф. Можейко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; ред. К. У. Вильчук. – Минск, 2015. – Вып. 8. – С. 308–313.

45. Селективная редукция плода с синдромом Дауна во втором триместре беременности, наступившей в результате ЭКО / О. В. Прибушеня, В. Л. Семенчук, Т. А. Плевако, О. М. Хурс, А. С. Бойша // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; ред. К. У. Вильчук. – Минск, 2015. – Вып. 8. – С. 303–307.

46. Возможности пренатальной диагностики пороков развития центральной нервной системы, возникающих на ранних стадиях эмбрионального развития / О. Л. Зобикова, И. В. Новикова, Н. А. Венчикова, Ю. Ю. Бучель, О. В. Прибушеня, И. В. Наумчик, О. М. Хурс, Г. А. Карпенко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2017. – Вып. 10. – С. 277–280.

47. Роль инвазивной пренатальной диагностики в медицинской профилактике хромосомных заболеваний / И. Н. Мотюк, Е. А. Сергей, Е. И. Головатая, О. В. Прибушеня, С. А. Разина // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2017. – Вып. 10. – С. 287–291.

48. Прибушеня, О. В. Оценка плацентации при многоплодной беременности с использованием современных экспертных компьютерных программ / О. В. Прибушеня, А. В. Курочкин // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2017. – Вып. 10. – С. 106–111.

Статьи в сборниках материалов конференций

49. Головатая, Е. И. Диагностическая значимость кариотипирования клеток биоптата ворсин хориона / Е. И. Головатая, О. В. Прибушеня, Л. А. Савенко // VI съезд Российского общества медицинских генетиков : материалы, Ростов-на-Дону, 14–18 мая 2010 г. – [Опубл. в журн.] Мед. генетика. – 2010. – Прил. – С. 46.

50. Инвазивная пренатальная диагностика хромосомных болезней плода в Республике Беларусь: показания к проведению и осложнения / О. В. Прибушеня, Е. И. Головатая, Л. А. Савенко, Н. Б. Гусина // VI съезд Российского общества медицинских генетиков: материалы, Ростов-на-Дону, 14–18 мая 2010 г. – [Опубл. в журн.] Мед. генетика. – 2010. – Прил. – С. 147.

51. The population first trimester screening and its influence on Down syndrome birth prevalence in Minsk / N. Gusina, N. Venchikova, L. Savenko, H. Shepelevitch, N. Pischik, O. Pribushenya, E. Golovataya, T. Egorova, H. Goncharova, A. Zinovik, I. Zatsepin, I. Naumchik // Abstracts of ISPD 15th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, Amsterdam, Netherlands, 11–14 July 2010. – [Publ.] Prenatal Diagn. – 2010. – Vol. 30, suppl. 1. – P. 48–49.

52. Pribushenya, O. The investigation of diagnostic possibilities of the prenatal karyotyping in the first second trimester of pregnancy / O. Pribushenya, E. Golovataya, N. Gusina // // Abstracts of ISPD 15th International Conference on

Prenatal Diagnosis and Therapy, Amsterdam Netherlands, 11–14 July 2010. – [Publ.] Prenatal. Diagn. – 2010. – Vol. 30, suppl. 1. – Abstr. № 0014.

53. Pribushenya, O. Prenatal diagnosis of trisomy 21 in twin pregnancy after IVF in the first and selective reduction affected fetus / O. Pribushenya, E. Golovataya, T. Plevako // XXXIII World Congress of the international society of hematology : abstracts of the conf., Jerusalem, Israel, 10–13 Oct. 2010. – P. 189.

54. Спектр пороков развития у плодов первого триместра, абортированных после пренатальной диагностики / И. В. Новикова, Н. А. Венчикова, О. В. Прибушеня, Л. М. Лиштван, Л. А. Савенко // Российского общества детских патологоанатомов : материалы 4-го съезда, Выборг, 17–19 мая 2011 г. / рец. А. П. Милованов. – [Опубл. в журн.] Арх. патологии. – 2011. – Т. 72. – Прил. – С. 44–47.

55. Головатая, Е. И. Мозаицизм при пренатальной диагностике синдромов Дауна и Патау в первом триместре беременности / Е. И. Головатая, О. В. Прибушеня // Пренатальная диагностика и генетический паспорт – основа профилактической медицины в век технологий : материалы V Всерос. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 16–18 мая 2012 г. / ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» [и др.] ; редкол.: В. С. Баранов [и др.]. – Новосибирск, 2012. – С. 31.

56. Монозиготная монохориальная диамниотическая тройня с ВПР у двух плодов (торакомфалопаги с гигромой шеи) / О. В. Прибушеня, Т. В. Осадчук, И. В. Новикова, Н. И. Моссэ, К. А. Моссэ, Е. И. Головатая, Л. А. Савенко // Пренатальная диагностика и генетический паспорт – основа профилактической медицины в век технологий : материалы V Всерос. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 16–18 мая 2012 г. / ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» [и др.] ; редкол.: В. С. Баранов [и др.]. – Новосибирск, 2012. – С. 94.

57. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование преждевременных родов по анамнестическим и биохимическим маркерам, биометрии шейки матки в первом триместре беременности / Т. В. Лемешевская, О. В. Прибушеня // XV Всероссийский научный форум «Мать и дитя» : сб. науч. тр., Москва, 23–26 сент. 2014 г. / Рос. о-во акушеров-гинекологов. – М., 2014. – С. 102–103.

58. Принципы организации и функционирования системы мониторинга врожденных пороков развития в Республике Беларусь / И. В. Наумчик, А. А. Ершова-Павлова, Е. Г. Ильина, Р. Д. Хмель, О. В. Прибушеня, Г. А. Карпенко, А. А. Лазаревич, Н. И. Рагимова, И. О. Зацепин, С. В. Колосов, Г. И. Лазюк // Международная научно-практическая конференция «Медицина на рубеже веков: к 100-летию Первой мировой войны» : сб. материалов / ГрГМУ ; ред.: Э. А. Вальчук, Е. М. Тищенко. – Гродно, 2014. – С. 153–156.

59. Прибушеня, О. В. Частота и структура врожденных пороков развития при многоплодной беременности / О. В. Прибушеня, Г. И. Лазюк // Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы : материалы

3 Междунар. науч. конф., посвящ. 115-летию со дня рождения акад. А. Р. Жебрака, 11 съезд Белорус. о-ва генетиков и селекционеров, Минск, 23–25 нояб. 2016 г. / Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т генетики и цитологии Нац. акад. наук Беларуси, Белорус. о-во генетиков и селекционеров ; редкол.: А. В. Кильчевский [и др.]. – Минск, 2016. - С. 81.

60. Прибушеня, О. В. Особенности комбинированного скрининга беременных у пациентов после применения ЭКО / О. В. Прибушеня // Проблемы репродукции : материалы 1-го Междунар. междисциплин. конгр., Минск, 27–28 апр. 2017 г. – [Опубл. в журн.] Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 300–301.

61. Прибушеня, О. В. Перинатальные исходы беременностей после проведения процедуры редукции плода при тройне в Республике Беларусь (опыт 10 лет) / О. В. Прибушеня // Проблемы репродукции : материалы 1-го Междунар. междисциплин. конгр., Минск, 27–28 апр. 2017 г. – [Опубл. в журн.] Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 298–299.

62. Прибушеня, О. В. Частота и структура врожденных пороков развития в семьях после применения ВРТ / О. В. Прибушеня, И. В. Наумчик, А. А. Славщик // Проблемы репродукции : материалы 1-го Междунар. междисциплин. конгр., Минск, 27–28 апр. 2017 г. – [Опубл. в журн.] Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 296–298.

Инструкции по применению

63. Первичная профилактика наиболее распространенных врожденных пороков развития в Республике Беларусь : инструкция по применению № 182-1110 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.03.2011 / ГУ РНПЦ «Мать и Дитя» ; сост.: И. В. Наумчик, О. В. Прибушеня, А. А. Ершова-Павлова, Р. Д. Хмель, И. О. Зацепин. – Минск, 2011. – 8 с.

64. Метод комбинированного пренатального скрининга на ранних сроках беременности для диагностики врожденных пороков развития и хромосомных болезней плода и прогнозирования поздних метаболических и сосудистых осложнений беременности : инструкция по применению № 201-1213 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.03.2014 / ГУ РНПЦ «Мать и Дитя» ; сост.: Н. Б. Гусина, О. В. Прибушеня, А. А. Гусина, Т. В. Лемешевская, И. В. Наумчик. – Минск, 2013. – 14 с.

65. Тактика медико-генетического консультирования беременных при выявлении врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы у плода : инструкция по применению № 202-1213 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.03.2014 / ГУ РНПЦ «Мать и Дитя» ; сост.: Е. Г. Ильина, О. В. Прибушеня, А. А. Ершова-Павлова, А. А. Лазаревич, И. В. Наумчик. – Минск, 2013. – 9 с.

66. Метод инвазивной пренатальной диагностики хромосомной патологии плода : инструкция по применению № 153-1113 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.06.2014 / ГУ РНПЦ «Мать и Дитя» ; сост.: О. В. Прибушеня, Е. И. Головатая. – Минск, 2013. – 17 с.

67. Методы пренатальной диагностики системных скелетных дисплазий и патоморфологической верификации диагноза в первом и втором триместрах беременности инструкция по применению № 191-1115 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.03.2016 / ГУ РНПЦ «Мать и Дитя» ; сост.: А. А. Лазаревич, И. В. Новикова, О. В. Прибушеня, А. А. Ершова-Павлова, И. В. Наумчик. – Минск, 2017. – 18 с.

68. Алгоритм ультразвукового пренатального выявления врожденных пороков развития центральной нервной системы у плодов первого и второго триместров беременности : инструкция по применению № 192-1115 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.03.2016 / ГУ РНПЦ «Мать и Дитя» ; сост.: О. В. Прибушеня, А. А. Ершова-Павлова, О. Л. Зобикова, Н. А. Венчикова, Э. И. Мараховская, И. В. Новикова, И. В. Наумчик. – Минск, 2015. – 10 с.

69. Метод инвазивных пренатальных процедур при многоплодной беременности : инструкция по применению № 034-0517 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.06.2017 / ГУ РНПЦ «Мать и Дитя» ; сост.: О. В. Прибушеня, И. В. Наумчик, М. В. Белуга, С. А. Лучко. – Минск, 2017. – 10 с.

Другие публикации

70. Шишко, Г. А. Ультразвуковая диагностика врожденных пороков развития : учеб.-метод. модуль для врачей / Г. А. Шишко, А. А. Славщик, О. В. Прибушеня. – Минск : БелМАПО, 2017. – 18 с.

РЭЗЮМЭ

Прыбушэня Аксана Уладзіміраўна

Мнагаплодная цяжарнасць: прэнатальная дыягностыка, медыка-генетычнае кансультаванне і акушэрская тактыка

Ключавыя словы: прэнатальная дыягностыка, прыроджаныя парокі развіцця, хвароба Даўна, мнагаплодная цяжарнасць, двайняты, трайняты, чацвярня, інвазіўная прэнатальная дыягностыка, медыка-генетычнае кансультаванне, прагноз нашчадкаў, самаадвольны выкідыш, дачасныя роды.

Мэта даследавання: распрацаваць і ўкараніць у медыцынскую практыку комплексную праграму прэнатальнай дыягностыкі на аснове медыка-генетычнага кансультавання і інвазіўных прэнатальных тэхналогій пры мнагаплоднай цяжарнасці для выпрацоўкі тактыкі вядзення цяжарнасці і зніжэння частаты неспрыяльных перынатальных зыходаў.

Метады даследавання: клінічны, генеалагічны, иммунафлюараметрычны, цытагенетычны, малекулярна-генетычны, інструментальны і статыстычны. Рэтраспектыўная група даследавання склала 82 425 цяжарных г. Мінска, у праспектыўнае даследаванне ўключаны 848 жанчын з мнагаплоднай і аднаплоднай цяжарнасцю.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню ў Рэспубліцы Беларусь прадстаўлены аналіз частаты і структуры спадчыннай і прыроджанай паталогіі пры мнагаплоднай цяжарнасці ў залежнасці ад тыпу плацэнтацыі; упершыню вывучаны асаблівасці камбінаванага прэнатальнага скрынінга пры мнагаплоднай цяжарнасці; ацэнена значнасць ультрагукавых маркераў тыпу плацэнтацыі, што дазволіла распрацаваць сучасную камп'ютарную праграму; вызначаны асаблівасці цячэння цяжарнасці і зыходы родаў у жанчын, якім выканалі інвазіўныя прэнатальныя працэдуры; удасканалена тактыка медыка-генетычнага кансультавання цяжарных з мнагаплоднай цяжарнасцю трыма і больш пладамі; навукова абгрунтавана прымяненне сучасных інвазіўных метадаў, накіраваных на памяншэнне ліку развіваючыхся пладоў; распрацаваны і ўведзены ў клінічную практыку прынцыпова новы метад селектыўнай рэдукцыі плода з парокамі развіцця шляхам краніяцэнтэза; упершыню выканана малекулярна-генетычнае даследаванне зіготнасці пры трохплоднай цяжарнасці; распрацавана комплексная праграма прэнатальнай дыягностыкі, медыка-генетычнага кансультавання і інвазіўных прэнатальных тэхналогій.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя даныя могуць быць выкарыстаны пры вядзенні мнагаплоднай цяжарнасці для зніжэння колькасці акушэрскіх ускладненняў і частаты нараджэнняў дзяцей з прыроджанымі парокамі развіцця, што дазволіць палепшыць перынатальныя зыходы.

Галіна прымянення: акушэрства і гінекалогія, генетыка, прэнатальная медыцына.

РЕЗЮМЕ

Прибушеня Оксана Владимировна

Многоплодная беременность: пренатальная диагностика, медико-генетическое консультирование и акушерская тактика

Ключевые слова: пренатальная диагностика, врожденные пороки развития, болезнь Дауна, многоплодная беременность, двойня, тройня, четверня, инвазивная пренатальная диагностика, медико-генетическое консультирование, прогноз потомства, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды.

Цель исследования: разработать и внедрить в медицинскую практику комплексную программу пренатальной диагностики на основе медико-генетического консультирования и инвазивных пренатальных технологий при многоплодной беременности для выработки тактики ведения беременности и снижения частоты неблагоприятных перинатальных исходов.

Методы исследования: клинический, генеалогический, иммунофлюорометрический, цитогенетический, молекулярно-генетический, инструментальный и статистический. Ретроспективная группа исследования составила 82 425 беременных г. Минска, в проспективное исследование включены 848 женщин с многоплодной и одноплодной беременностью.

Полученные результаты и их новизна: впервые в Республике Беларусь представлен анализ частоты и структуры наследственной и врожденной патологии при многоплодной беременности в зависимости от типа плацентации; впервые изучены особенности комбинированного пренатального скрининга при многоплодной беременности; оценена значимость ультразвуковых маркеров типа плацентации, что позволило разработать современную компьютерную программу; определены особенности течения беременности и исходы родов у женщин, которым проведены инвазивные пренатальные процедуры; усовершенствована тактика медико-генетического консультирования беременных с многоплодной беременностью тремя и более плодами; научно обосновано применение современных инвазивных методов, направленных на уменьшение числа развивающихся плодов; разработан и внедрен в клиническую практику принципиально новый метод селективной редукции плода с пороками развития путем краниоцентеза; впервые выполнено молекулярно-генетическое исследование зиготности при трехплодной беременности; разработана комплексная программа пренатальной диагностики, медико-генетического консультирования и инвазивных пренатальных технологий.

Рекомендации по использованию: полученные данные могут быть использованы при ведении многоплодной беременности для снижения количества акушерских осложнений и частоты рождений детей с ВПР, что позволит улучшить перинатальные исходы.

Область применения: акушерство и гинекология, генетика, пренатальная медицина.

SUMMARY

Prybushenia Oksana Vladimirovna

Multiple pregnancy: prenatal diagnosis, genetic counseling and obstetric tactics of pregnancy management

Key words: prenatal diagnosis, congenital malformations, Down's disease, multiple pregnancies, twins, triplets, quadruple, invasive prenatal diagnostics, genetic counseling, progeny prognosis, spontaneous miscarriage, premature birth.

Aim: to develop and introduce into medical practice a comprehensive program of prenatal diagnosis based on genetic counseling and invasive prenatal technologies in multiple pregnancies to develop the tactics of pregnancy management and reduce the incidence of adverse perinatal outcomes.

Object and methods: clinical, genealogical, immunofluorometric, cytogenetic, molecular genetic, instrumental and statistical. The retrospective study group is consisted of 82,425 pregnant women in Minsk, and a prospective study is included 848 women with a multiple and singleton pregnancy.

The obtained results and innovation: for the first time in the Republic of Belarus, an analysis of the frequency and structure of hereditary and congenital pathologies in multiple pregnancies is presented, depending on the type of placentation; the features of combined prenatal screening for multiple pregnancies are first studied; the importance of ultrasound markers such as placentation is estimated which allow to create the modern computer the program; the features of the course of pregnancy and childbirth outcomes in women who performed invasive prenatal procedures are determined; tactics of genetic counseling pregnant women with multiple pregnancies of three or more fetuses are improved; the use of modern invasive methods aimed at reducing the number of developing fetuses is scientifically substantiated; a fundamentally new method of selective reduction of the fetus with malformations by the craniocentesis is developed and introduced into clinical practice; for the first time a molecular genetic study of zygosity in triple pregnancy is performed. A comprehensive program of prenatal diagnosis genetic counseling and invasive prenatal technologies is developed.

Recommendations for use: the obtained data can be used in the management of multiple pregnancies to reduce the number of obstetric complications and the frequency of births of children with congenital malformations, as well as to improve perinatal outcomes.

Field of application: obstetrics and gynecology, genetics, prenatal medicine.

Подписано в печать 14.11.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Xerox office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,9. Тираж 60 экз. Заказ 744.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.