

# *Практические рекомендации Международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG): инвазивные процедуры в пренатальной диагностике*

## Комитет по клиническим стандартам

Международное общество ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG) является научной организацией, которая способствует развитию клинической практики в сфере эхографии, содействует высококачественному обучению специалистов и научным исследованиям в области диагностической визуализации в охране женского здоровья. Компетенцией Комитета по Клиническим Стандартам (CSC) Международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG) является разработка практических руководств (Practice Guidelines) и консенсусных заявлений (Consensus Statements), которые обеспечивают практикующих врачей общепринятыми подходами к диагностическому обследованию. В них описываются методы, которые, по мнению ISUOG, являются наилучшими для практики на момент их издания. Несмотря на то, что ISUOG прилагает все усилия для обеспечения достоверности Руководства при его издании, ни Общество, ни кто-либо из его сотрудников или членов не несет ответственности за последствия любых неточных или вводящих в заблуждение данных, основанных на мнениях или положениях, изданных CSC (Комитетом по клиническим стандартам). Документы ISUOG CSC носят рекомендательный характер, не предназначены для законодательного стандарта медицинской помощи, поскольку на интерпретацию данных, изложенных в Руководстве могут влиять индивидуальные обстоятельства, локальные протоколы и доступность некоторых ресурсов. Утвержденные рекомендации могут свободно распространяться с разрешения ISUOG ([info@isuog.org](mailto:info@isuog.org)).

## ВВЕДЕНИЕ

В документе описаны основные аспекты проведения инвазивных процедур в пренатальной диагностике: технические проблемы, клинические показания, диагностические возможности и потенциальные осложнения. В настоящее время в связи с внедрением в клиническую практику неинвазивных исследований внеклеточной ДНК в крови матери (cffDNA), количество инвазивных процедур плода резко сокращается, что оказывает значительное влияние на клиническую практику. Настоящие Рекомендации обобщают современную информацию, объясняющую, когда, каким образом и почему практикующие врачи выполняют инвазивные процедуры в пренатальной диагностике. Подробная информация об используемых степенях рекомендаций и уровнях доказательности приведена в Приложении 1.

## 1. АМНИОЦЕНТЕЗ

- Амниоцентез следует проводить на сроке от 15 + 0 недель беременности (**Степень РЕКОМЕНДАЦИИ: А**).
- Иглу диаметром 20-22G следует вводить трансабдоминальным способом под непрерывным ультразвуковым контролем (**Степень РЕКОМЕНДАЦИИ: В**).

- Необходимо избегать попадания иглы в место прикрепления пуповины к плаценте и, если это технически возможно, избегать прохождения иглой плаценты, особенно у резус-отрицательных женщин (**Степень РЕКОМЕНДАЦИИ:С**).
- Вероятность контаминации взятого материала материнскими клетками увеличивается в случае наличия в амниотической жидкости примесей крови и при недостатке опыта оператора. Для минимизации риска контаминирования материнскими клетками не следует использовать для анализа первые 2 мл амниотической жидкости. (**Степень РЕКОМЕНДАЦИИ:С**).

Амниоцентез представляет собой трансабдоминальную аспирацию амниотической жидкости из полости матки. Эта процедура применяется с 1970 года [1].

#### **Техника**

Иглу диаметром 20-22G следует вводить трансабдоминально под непрерывным ультразвуковым контролем [2-5]. Введение иглы должно производиться уверенным, четким движением во избежание «прогиба» амниотической оболочки. (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 1**). Небольшое (n=200) рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), сравнивающее использование игл для амниоцентеза диаметрами 20G и 22G, показало, что частота внутриматочных кровотечений была одинаковой (4/100 против 8/100), но использование иглы большего диаметра (20G) способствует более быстрому забору жидкости (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+**) [6]. Результаты ретроспективного исследования (n = 793) показали одинаковую частоту невынашивания беременности при использовании игл 20G (1,57%), 21G (1,47%) и 22G (1,61%) [7].

Влияние трансплацентарного введения иглы было изучено ретроспективно в разных группах. Показатели частоты невынашивания беременности были сходными при использовании как трансплацентарного введения, так и трансмембранного, но введение иглы трансплацентарно было связано с повышенным риском кровотечения [8-11]. Тем не менее, в настоящее время рекомендуется производить введение иглы таким образом, чтобы избежать её попадания в место прикрепления пуповины к плаценте, и, если технически возможно, желательно избегать прохождения иглой плаценты (особенно у резус-отрицательных женщин) [2-7,12] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 1+**). Как только игла достигает амниотической полости, внутренний мандрен вынимают и производят забор 15-30 мл жидкости (в зависимости от показаний). Аспирация жидкости может выполняться оператором, ассистентом или производиться с использованием вакуумного устройства [3,13].

В образцах амниотической жидкости могут быть обнаружены материнские клетки. Согласно ранним публикациям, примерно каждый второй образец может содержать более 20% материнских клеток, это соотношение составляет 50% и более в образцах с примесями крови [14]. В ретроспективном исследовании 150 образцов, факторами, сочетающимися с высокой степенью контаминации, были признаны: попадание иглы в плаценту (6,0% против 1,0%), два прокола (27,5% против 2,0%) и неопытность оператора [15]. В более поздней публикации частота контаминации материнскими клетками при проведении 6332 процедур амниоцентеза была значительно ниже (0,35%) [16]. Для минимизации риска контаминации материнскими клетками рекомендуется сливать первые 2 мл жидкости [17] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+**).

#### **Срок беременности**

Безопасность и диагностическая надежность раннего амниоцентеза первого триместра (<14 + 0 недель) и амниоцентеза второго триместра (> 15 + 0 недель) были изучены в ходе ряда РКИ в 1990-х годах. Несмотря на небольшое количество случаев (695), исследование показало одинаковый процент потери беременности (7,8% и 7,4%) и развития врожденных пороков (2,4% и 2,6%) при раннем и позднем амниоцентезе [18,19]. Исследование на большой выборке (n=4374) установило, что ранний амниоцентез (от 11 + 0 до 12 + 6 недель) связан со значительно более высокой частотой самопроизвольного выкидыша (7,6% и 5,9%), деформации стоп плода (1,3% и 0,1%) и подтекания околоплодных вод (3,5% и 1,7%) по сравнению с поздним амниоцентезом (15 + 0 до 16 + 6 недель) [20, 21]. Причиной этого может быть наличие внеэмбриональной целомической полости в первом триместре или небольшое количество амниотической жидкости в амниотической полости. На основании данных опасений научные и профессиональные сообщества в настоящее время рекомендуют выполнение амниоцентеза на сроке не ранее 15+0 недель беременности [2, 17, 22] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 1+**).

## Особенности лабораторных исследований

Неудачи культивирования амниоцитов наблюдаются в 0,1%. Наличие примесей крови в амниотической жидкости, а также поздний срок беременности увеличивают риск неудач при культивировании амниотических клеток [17]. Амниотический клеточный мозаицизм наблюдается в 0,25% процедур [17]. В этих случаях рекомендуется медико-генетическое консультирование. В зависимости от его результата может быть предложен забор крови у плода для исключения истинного мозаицизма [17]. Риск неудач культивирования также возрастает с увеличением срока беременности. В ретроспективном исследовании неудачи культивирования произошли в 9,7% случаев при проведении амниоцентеза после 28 недели беременности [23] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2 ++**).

## Осложнения

- Для женщин, подвергающихся амниоцентезу, дополнительный риск прерывания беременности по сравнению с контрольной группой, в которой не проводилось инвазивного вмешательства, варьируется от 0,1% до 1%. Согласно последним публикациям этот риск находится ближе к нижней границе (**Степень РЕКОМЕНДАЦИИ: В**).
- Риск разрыва плодных оболочек после амниоцентеза оценивается в 1-2%. Прогноз в этих случаях более благоприятный, чем в случаях спонтанного преждевременного излития околоплодных вод. (**Степень РЕКОМЕНДАЦИИ: В**).
- Повреждения плода и серьезные материнские осложнения встречаются редко (**Степень РЕКОМЕНДАЦИИ: D**).
- Опыт и знание техники выполнения амниоцентеза могут снизить риск потери беременности, связанный с процедурой. Множественные попытки при проведении амниоцентеза, примесь крови в амниотической жидкости и наличие аномалий у плода могут повысить риск невынашивания беременности. Влияние других факторов риска противоречиво (**Степень РЕКОМЕНДАЦИИ: С**).

### *Прерывание беременности*

Большинство данных о частоте потери беременности после амниоцентеза основано на нерандомизированных исследованиях. Проведено только одно исследование РКИ, опубликованное датскими учеными в 1986 году, в котором 4606 беременных женщин с низким уровнем риска были рандомизированно отобраны для проведения амниоцентеза или выжидательной тактики ведения беременности. О частоте прерывания беременности сообщалось в 1,7% случаев в группе женщин после амниоцентеза, по сравнению с 0,7% в контрольной группе, что свидетельствует о 1%-ном риске, непосредственно связанном с процедурой [12] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 1+**). Позже последовало несколько нерандомизированных исследований, в которых сообщалось о более низком или более высоком рисках прерывания беременности. В недавно проведенном метаанализе было установлено, что общий риск самопроизвольного выкидыша после процедуры амниоцентеза составляет 0,11% (95% ДИ, 0,04-0,26%) [24] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2 ++**). В обзорной статье из Дании, опубликованной в 2016 году по результатам 147 987 инвазивных процедур, сообщается о частоте самопроизвольного выкидыша 0,56% в течение 28 дней и частоте мертворождения 0,09% в течение 42 дней после процедуры [25] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2 ++**).

### *Подтекание околоплодных вод*

Проведение амниоцентеза на сроке до 24 недели беременности имеет более высокий риск подтекания околоплодных вод и составляет от 1 до 2% [17,19,26]. Однако у женщин с подтеканием околоплодных вод после амниоцентеза, как правило, наблюдается самопроизвольное слипание плодных оболочек и, по сравнению со случаями спонтанного преждевременного излития околоплодных вод на этих же сроках беременности, риск перинатальной потери значительно ниже [27]

**(Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2 ++).**

### *Хориоамнионит*

Риск возникновения хориоамнионита и эндометрита после диагностического амниоцентеза низкий (<0,1%) [17].

### *Травматизация плода*

Травма плода иглой при амниоцентезе встречается в очень редких случаях [17]. В ранних клинических публикациях, когда амниоцентез проводили без ультразвукового контроля, сообщалось о случаях повреждения плода. Повреждения включали травмы глаз [28], кожи (ямки и рубцы) [29,30], сухожилий [29], сосудов плода [31] и повреждение мозга (в т. ч. порэнцефалию) [32,33] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 3**).

### *Осложнения со стороны матери.*

О тяжелых материнских осложнениях, связанных с амниоцентезом, включая сепсис или даже смерть, сообщалось в очень редких случаях [34-38]. Эти осложнения могут быть вызваны случайным проколом кишечника. Кроме того, фактором риска развития материнской инфекции может быть микробная колонизация ультразвукового геля и ультразвуковых датчиков [2] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 3**).

### *Факторы риска развития осложнений*

Проведение врачом более 100 инвазивных процедур в год снижает риск невынашивания беременности [2] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+**). Увеличение числа попыток проведения амниоцентеза (три или более проколов) повышает риск потери беременности. В случае неполучения материала после двух проколов рекомендовано отложить процедуру на 24 часа [3,22].

Наличие структурных аномалий плода изначально связано с более высоким риском самопроизвольного выкидыша, а проведение амниоцентеза при врожденных пороках развития плода еще более увеличивает этот риск [22]. Примесь крови в полученных околоплодных водах или их буроватое окрашивание могут свидетельствовать о наличии внутриамниотического кровотечения и повышенном риске прерывания беременности после инвазивных процедур. Причина этого, скорее всего, связана с различными патологиями плаценты, которые приводят к внутриамниотическому кровотечению [22,39] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+**). По мнению экспертов, компетенция оператора должна быть перепроверена в случае, если частота потери беременности превышает 4 случая на 100 последовательно проведенных амниоцентезов [2,40] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+**).

Предполагается, что некоторые другие факторы увеличивают риск прерывания беременности после амниоцентеза, хотя их влияние не было окончательно доказано. В данную группу вероятных факторов риска включают [22,41,42]: миому матки, пороки развития внутренних половых органов матери, хориоамниальную сепарацию, ретрохориальную гематому, кровотечения во время беременности, индекс массы тела у матери > 40 кг/м<sup>2</sup>, более трех родов в анамнезе, вагиниты, три или более самопроизвольных выкидышей в анамнезе (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2 + / 2-**).

## **2. ХОРИОНБИОПСИЯ (ХБ)**

- Хорионбиопсию (ХБ) следует выполнять после срока 10+0 недель беременности (**Класс РЕКОМЕНДАЦИЙ: А**)
- ХБ может выполняться трансабдоминально или трансцервикально, выбор метода зависит от предпочтений оператора и расположения плаценты.

- В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований о сравнении частоты самопроизвольного выкидыша после ХБ и без проведения ХБ, однако в ходе нерандомизированных исследований сообщалось о низкой частоте самопроизвольного выкидыша от 0,2 до 2% (Класс рекомендаций: Б).
- Риск потери беременности после проведения ХБ напрямую зависит от опыта оператора. Повторное введение иглы и гестационный срок <10 недель повышают риск прерывания беременности. (**Класс РЕКОМЕНДАЦИЙ: В**).

ХБ представляет собой забор клеток трофобласта из плаценты. Эта процедура была впервые описана в Китае в середине 1970-х годов [43] и внедрена в клиническую практику в начале 1980-х годов [44].

## **Техника**

Иглу следует вводить в плаценту под непрерывным ультразвуковым контролем. Как правило, это выполняется либо с помощью метода «свободной руки», либо с использованием пункционного адаптера. Поскольку данные, сравнивающие безопасность или эффективность между этими двумя подходами отсутствуют, выбор следует делать в зависимости от опыта или предпочтения оператора [2,45].

Доступ к плаценте может быть трансабдоминальным или трансцервикальным. РКИ, включающее 3873 женщин с одноплодной беременностью (диапазон срока беременности 7-12 недель, большинство >10 недель беременности) показало, что частота самопроизвольного выкидыша (2,3% и 2,5%) и частота успешного проведения забора материала (95% и 94%) не отличались при использовании обоих доступов [46] (**Степень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 1+**).

### *Трансабдоминальный способ.*

Местная анестезия может применяться при трансабдоминальной ХБ [2] (**Степень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4**). Используют либо одиночную иглу диаметром 17-20G, либо набор из внешних 17/19G и внутренних игл 19/20G [47] (**Степень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 1-**). Иглу вводят в толщу плаценты, выполняется от 1 до 10 возвратно-поступательных движений при постоянном поддержании вакуума, материал аспирируется вручную или при помощи вакуумного адаптера ассистентом или оператором. [3,45,48].

### *Трансцервикальный способ.*

Биопсийные щипцы или катетер с пластиковым или металлическим стилетом, присоединенный к аспирационному шприцу, вводят трансвагинально через цервикальный канал в область трофобласта [3]. По данным РКИ, включающего 200 женщин после ХБ на сроке от 10+0 до 12+6 недель, при сравнении использования биопсийных щипцов и техники катетеризации сообщалось о схожей частоте травмирования плаценты и аналогичной эффективности (**Степень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 1-**); однако первый метод был более предпочтителен для операторов и пациенток [49]. Количество ворсинёж во взятом образце необходимо визуально проверять. Минимальный объем ворсинёж в каждом образце, который требуется для достижения достоверного результата, составляет 5 мг [3]. Недостаточный забор хориальных ворсин для исследования наблюдается в 2,5-4,8% процедур [2,45].

## **Срок беременности**

ХБ не следует выполнять ранее 10+0 недель беременности по причине высокого риска самопроизвольного выкидыша и развития осложнений [2,17]. Работы начала 1990-х годов отмечали увеличение частоты редукционных пороков развития конечностей и гипоплазии нижней челюсти у плодов при выполнении ХБ на сроке ранее 10-ой недели беременности по сравнению с общей популяцией. По-прежнему недостаточно убедительных доказательств для опровержения или подтверждения данного утверждения. По-видимому, конечности и нижняя челюсть более восприимчивы к сосудистым нарушениям на сроках развития до 10 недель [3,50,51] (**Степень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 3**).

## **Особенности лабораторных исследований.**

Неудачи культивирования клеток цитотрофобласта происходят в менее чем 0,5% процедур, при условии забора не менее 5 мг ворсин хориона [49]. В некоторых случаях неудач происходит контаминация материнскими децидуальными клетками, этого можно избежать путем отделения материнских децидуальных клеток и крови от ворсинок хориона под микроскопом [52] (**Степень**

**ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2-).** Плацентарный клеточный мозаицизм наблюдается в 1% процедур [17]. В этих случаях при генетическом консультировании может быть рекомендовано проведение амниоцентеза, чтобы дифференцировать истинный мозаицизм плода от плацентарного мозаицизма [17].

### **Осложнения**

#### *Прерывание беременности*

РКИ, сравнивающих ХБ с контрольной группой без инвазивных процедур, не проводилось, поэтому все существующие данные о риске самопроизвольного выкидыша, связанного с процедурой, были получены из ретроспективных когортных исследований.

Для женщин, подвергающихся ХБ, дополнительный риск самопроизвольного выкидыша по сравнению с контрольной группой, как сообщается, варьируется от 0,2% до 2% [2,24]. Этот риск ниже в центрах с большим опытом выполнения инвазивных процедур и уменьшается с увеличением опыта операторов, варьируя между 1/150 до 1 / 500 [2,53]. Ретроспективное исследование из Дании, включающее 31 355 случаев, продемонстрировало общую частоту потери беременности равную 1,9% после ХБ (по сравнению с 1,4% после амниоцентеза); показатель частоты самопроизвольного выкидыша после процедур, выполняемых в отделении, обратно коррелировал количеству процедур и был на 40% выше для отделений, выполняющих менее 1500 процедур за год по сравнению с теми, которые выполняли более 1500 ХБ ежегодно [40] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2++**). Обновление базы данных в 2016 году показало практически полное отсутствие влияния ХБ на частоту прерывания беременности после процедуры (риск составляет 0,21% через 21 день после ХБ) [25] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+**). Эти результаты аналогичны результатам большого ретроспективного исследования, сравнившего частоту самопроизвольного выкидыша у 5243 женщин после ХБ (2,7%) и частоту выкидыша у 4917 женщин из контрольной группы (3,3%) [54]. Согласно недавнему метаанализу, частота прерывания беременности после ХБ увеличивается незначительно по сравнению с группой, не подвергавшейся ХБ. Суммарный риск потери беременности до 24 недель беременности составил 0,22% (95% ДИ, - 0,71 до 1,16%) [24]; Эта оценка не включает данные работы из Дании 2016 года [25] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2++**).

Сообщалось, что частота прерывания беременности после трансцервикальной ХБ составляла 2,5% в ретроспективной серии из 1251 процедур [55]. В большом РКИ, сравнивающем трансцервикальную ХБ с трансабдоминальной ХБ, были зарегистрированы схожие показатели частоты самопроизвольных выкидышей (2,5% и 2,3%) [46] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 1+**). В одном рандомизированном исследовании при сравнении частоты потери беременности после трансабдоминальной ХБ и амниоцентеза во втором триместре не было выявлено значимых различий (6,3% и 7%, относительный риск (ОР), 0,90 (95% ДИ, 0,66-1,23) [56] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 1-**). Тем не менее, метаанализ, включающий данные четырех рандомизированных исследований, показал, что трансцервикальная ХБ несет более высокий риск потери беременности (ОР 1,40 (95% ДИ, 1,09-1,81) и самопроизвольного выкидыша (ОР, 1,50 (95% ДИ, 1,07-2,11) по сравнению с амниоцентезом во втором триместре [57].

#### *Маточное кровотечение*

Сообщается, что маточное кровотечение происходит в 10% случаев [52, 53]. При использовании трансцервикального способа вероятность кровотечения выше (до 30% случаев), чем при трансабдоминальном способе [52] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2-**).

#### *Редкие осложнения*

Риск подтекания околоплодных вод после ХБ чрезвычайно низкий, происходит менее, чем в 0,5% процедур [52] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2-**). Достоверные данные о рисках потери беременности в таких случаях отсутствуют. Риск хориоамнионита и эндометрита после ХБ крайне низкий (1-2 на 3000) [52] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2-**). В публикациях не встречается данных о случаях материнской смерти или септического шока после ХБ.

#### *Ассоциация с преэклампсией и синдромом замедления роста плода (СЗРП)*

В литературе имеется несколько сообщений, связывающих ХБ с развитием поздней преэклампсии, возможной причиной которой являлось повреждение плаценты. Однако результаты разных исследований не совпадали, а метаанализ не выявил никакой корреляции [58]. (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+**). Кроме того, исследование «случай-контроль» не выявило взаимосвязи между ХБ и СЗРП; в анализе более высокая частота преэклампсии в группе ХБ была связана с

материнскими и эмбриональными факторами (например, низкий уровень ассоциированного с беременностью плазменного протеина-А (РАРР-А), повышенное сопротивление в маточных артериях) [59] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+**).

#### *Факторы риска осложнений*

Более низкие показатели частоты потери беременности были зафиксированы в отделениях, проводивших более 100 инвазивных процедур в год. По мнению экспертов, компетенция оператора должна быть перепроверена в случае, если частота прерывания беременности превышает 8 случаев на 100, а частота неудачных заборов материала превышает 5 на 100 последовательных ХБ [2].

В большом ретроспективном исследовании факторами, сочетающимися с повышенным риском самопроизвольного выкидыша после ХБ, были признаны: принадлежность матери к афроамериканской расе, две и более попытки аспирации/две пункции, маточное кровотечение во время проведения ХБ, материнский возраст моложе 25 лет и срок беременности менее 10 недель [54]. (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2++**). Наличие у плода внутриутробных пороков развития и увеличение толщины воротникового пространства (ТВП) связаны с более высоким изначальным риском выкидыша [2]. Этот риск еще больше повышается после ХБ. Предполагается, что низкий уровень РАРР-А также может быть ассоциирован с высоким риском прерывания беременности после ХБ. Вероятно, это связано с плацентарными нарушениями [60] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2++**).

Существует ряд факторов, которые повышают риск самопроизвольного выкидыша после ХБ, но их влияние не было доказано. В данную группу включают [3,22]: миому матки, беременность у матерей старшего возраста пороки развития матки, хориоамниальную сепарацию, ретрохориальную гематому, маточное кровотечение на момент проведения процедуры и/или на более ранних сроках беременности, загиб матки, послеоперационную стойкую брадикардию плода (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2-**).

### **3. ЗАБОР КРОВИ ПЛОДА (ЗКП)**

ЗКП следует проводить после 18+0 недель беременности, трансабдоминально под непрерывным ультразвуковым контролем, используя иглу диаметром 20-22G.

- Наиболее частыми показаниями для ЗКП являются исследование хромосомного мозаицизма после амниоцентеза и оценка гематологического профиля плода.
- К факторам, ассоциированным с повышенным риском невынашивания беременности после ЗКП относятся: внутриутробные пороки развития плода (включая водянку), *СЗРП* и, возможно, срок беременности <24 недель (**Класс РЕКОМЕНДАЦИЙ: Б**).

Опубликовано нескольких методик пункции пупочной вены для ЗКП, включая кордоцентез (пункция пуповины в месте ее прикрепления к плаценте или ее свободной петли) и пункцию внутривенной части вены пуповины через печень плода. Термин «кордоцентез» относится к пункции пуповины (ее пупочной вены), которая проводится под ультразвуковым контролем в диагностических (ЗКП) или терапевтических (внутриматочная трансфузия или введение лекарственных средств) целях. Первая серия работ, описывающая ЗКП, была опубликована в 1987 году [61]. ЗКП следует проводить после 18 + 0 недель беременности, так как до этого срока риск потери беременности повышен [62].

#### **Техника**

Иглу диаметром 20-22G вводят трансабдоминально в пупочную вену под непрерывным ультразвуковым контролем. Широко используется техника «свободной руки», хотя некоторые предпочитают использование пункционного адаптера. Если плацента находится по передней стенке матки, то предлагается выполнять прокол пуповины в месте ее прикрепления к плаценте; если плацента находится по задней стенке матки, то забор крови проводят из свободной петли пуповины или внутрибрюшного сегмента пупочной вены [62] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4**).

Для подтверждения правильного расположения иглы после ее введения в сосуд можно использовать промывание иглы физиологическим раствором. Следует избегать попадания в пупочные артерии. Ассистент или оператор проводят аспирацию шприцем до тех пор, пока не будет получена

кровь.

Подтверждение плодового происхождения крови должно быть получено с помощью микроскопа (автоматизированного анализатора крови) с помощью оценки среднего объема корпускулярных клеток или с использованием быстрого теста подкисления (т.е. Kleihauer Betke или Apt test) [62].

В случаях, когда доступ к пуповине затруднен или попытки забора крови в месте прикрепления пуповины безуспешны, в качестве альтернативного места пункции предлагается внутривенный сегмент пупочной вены [63]. Дополнительные преимущества ЗКП во внутривенном сегменте вены включают отсутствие осложнений со стороны пуповины, низкий риск кровопотери у плода и плодово-материнского кровотечения, а также уверенность в плодном происхождении образца крови.

#### *Прерывание беременности*

Риск потери беременности после ЗКП составляет от 1% до 2% [64-66]. В большом ретроспективном исследовании, включающем 1821 женщину с успешно проведенным ЗКП, было показано, что частота прерывания беременности после данной процедуры составило 3,2%, а в контрольной группе – 1,8%. Таким образом, риск потери беременности составляет 1,4% [64] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2 ++**).

Факторами, связанными с увеличением риска потери беременности после ЗКП, являются: пороки развития плода, *СЗРП* и срок беременности <24 недели. Небольшое ретроспективное исследование показало, что частота прерывания беременности составляет 14% (4/29) у плодов со структурными аномалиями, 25% (9/36) у плодов с водянкой и только 1% (1/76) у плодов без патологических изменений по УЗИ [65] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2 ++**). Аналогичное, но гораздо более крупное (n = 1878) ретроспективное исследование также сообщало об увеличении частоты потери беременности у плодов с тяжелым *СЗРП* (8,9%) или со структурными аномалиями (13,1%), по сравнению с 1% у плодов без патологических изменений по УЗИ [66] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2 ++**). Кроме того, большое ретроспективное исследование, состоящее из серии 2010 процедур, показало, что при взятии крови из пуповины до 24 недели, вероятность прерывания беременности выше по сравнению с взятием крови из пуповины после 24 недели (2,7% и 1,9%, соответственно) [67] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2 ++**).

Эта процедура должна выполняться только опытными операторами. Несмотря на отсутствие данных, предполагается, что риск осложнений после процедуры или риск не получения материала при проведении ЗКП снижается при увеличении опыта оператора.

## **4. АЛГОРИТМ НАПРАВЛЕНИЯ НА ИНВАЗИВНУЮ ПРЕНАТАЛЬНУЮ ДИАГНОСТИКУ**

- Перед любой инвазивной процедурой должна быть проведена подробная медицинская консультация, включающая показания, технические аспекты манипуляции, характер и частоту возможных осложнений.
- В настоящее время показаниями к инвазивному пренатальному тестированию являются повышенные риски у плода: хромосомной аномалии, наследственных генетических или метаболических заболеваний, некоторых перинатальных инфекций.

Перед проведением пренатальной инвазивной диагностики требуется предварительное консультирование супругов. Консультирование может быть выполнено специалистом в области акушерства или медицины плода, который проводит инвазивную процедуру, генетиком или акушером-гинекологом (**УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4**). Должны быть представлены и обсуждены следующие вопросы [2]: преимущества и риски инвазивной пренатальной диагностики в сравнении со скринингом [17,22]; различия между ХБ и амниоцентезом с позиции точности полученных результатов, вероятности возможных осложнений, а также определение сроков и методов прерывания беременности в случае получения патологических результатов теста [22]; статистические данные по риску прерывания–беременности после процедуры (в целом по стране и показатели конкретного отделения); точность и ограничение конкретного лабораторного теста, который проводится, с информацией о частоте неинформативных результатов и времени ожидания заключения; способ сообщения результатов теста; показания для обращения за медицинской помощью при необходимости после проведения манипуляции; необходимость проведения резус-профилактики после инвазивной процедуры (если женщина является резус-отрицательной и у нее нет титра антител)



[2,22]. Кроме того, от женщины должно быть получено подробное письменное информированное согласие [2].

### **Показания для амниоцентеза или ХБ**

В настоящее время показаниями для проведения инвазивной пренатальной диагностики с помощью амниоцентеза или ХБ являются повышенные риски анеуплоидии плода, носительство в семье наследственных/ генных болезней обмена; подозрение на внутриутробные инфекционные заболевания и, при определенных обстоятельствах, желание матери.

*Повышенный риск анеуплоидии плода (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4)*

Повышенный риск может быть результатом скринингового теста (комбинированного теста первого триместра либо теста cfDNA / неинвазивного пренатального теста (NIPT), биохимического теста второго триместра (тройной или quadro-тест); патологических результатов УЗИ (структурные аномалии плода, часто сочетающиеся с хромосомной патологией); отягощенный акушерский анамнез (плод с анеуплоидией в предыдущих беременностях или рождение ребенка с анеуплоидией) или отягощенный семейный анамнез (родитель - носитель хромосомной сбалансированной транслокации или инверсии, полная или мозаичная формы родительской анеуплоидии).

Возраст матери более 35 лет не должен считаться показанием, но в некоторых странах этот критерий все еще является одним из основных показаний для инвазивного тестирования [4,17]. Использование вспомогательных репродуктивных технологий само по себе не считается показанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики, однако при беременности, полученной в результате интрацитоплазматической микроинъекции сперматозоида по причине олигоспермии, будущим родителям следует сообщить, что существует повышенный риск хромосомных аномалий, вызывающих бесплодие, которое может передаваться потомкам мужского пола.

*Повышенный риск известного генетического или наследственного заболевания (нарушение болезней обмена) [17] (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4)*

Повышенный риск может быть связан с наличием семейного наследственного заболевания с известной мутацией в семье; плод мужского пола при наследственном заболевании с X-сцепленным типом наследования; носительство генов аутосомно-рецессивного заболевания у обоих родителей.

*Риск внутриутробного инфицирования плода [17] (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4)*

При первичном инфицировании матери или нарастании титра антител (сероконверсии) к токсоплазмозу, цитомегаловирусу или краснухе может быть показана инвазивная пренатальная диагностика для подтверждения или исключения передачи инфекции плоду.

*Желание матери (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4)*

Желание матери не считается самостоятельным показанием к проведению инвазивной пренатальной диагностики. Однако в исключительных случаях, если после проведения полноценной консультации у родителей сохраняется острая тревога, специалист по медицине плода может согласиться с проведением инвазивной манипуляции.

### **Показания для ЗКП (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4)**

Наиболее распространенным показанием для ЗКП является исследование хромосомного мозаицизма после амниоцентеза или оценки гематологического профиля плода (количественная оценка анемии плода или количество тромбоцитов / лимфоцитов) [17,62]. Полное кариотипирование, типирование крови/ тромбоцитарных антигенов, генетическое тестирование, исключение внутриутробного инфицирования, исследование плазмы или сыворотки крови (например, метаболитов, гормонов) в современной практике стали чрезвычайно редкими показаниями для ЗКП и в большинстве случаев заменены ХБ или амниоцентезом [17,62].

## **5. НЕОБХОДИМЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДО И ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ**

- Необходимо проверить резус-статус матери и присутствие аллоантител в сыворотке перед проведением пренатальной инвазивной процедуры; профилактический анти-D иммуноглобулин следует вводить несенсибилизированным женщинам в течение 72 часов после процедуры, если биологический отец плода не является резус-отрицательным.
- Не рекомендуется проводить универсальный скрининг матерей на наличие передающихся через кровь вирусов (вирус гепатита В и С (HBV и HCV), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)).
- Профилактика антибиотиками перед инвазивной диагностикой в настоящее время не рекомендуется.
- При проведении инвазивной диагностики необходимо соблюдать основные принципы асептики.
- Подробный протокол проведения процедуры должен быть предоставлен медработнику, ответственному за ведение беременности.

## **Тестирование группы крови матери и профилактика резус-конфликта (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+)**

Все современные методические руководства рекомендуют тестирование женщин на резус-статус и наличие аллоантител до проведения инвазивных процедур [68]. Резус-профилактика настоятельно рекомендуется после инвазивной процедуры у несенсибилизированных резус-отрицательных женщин с резус-положительным партнером (если только у плода не было найдено отрицательного резуса путем неинвазивного тестирования материнской сыворотки -cffDNA testing). Обычно рекомендуется внутримышечное введение одной дозы антирезусного иммуноглобулина Rho(D) [68]. В проспективном исследовании амниоцентез был проведен 361 резус-отрицательной женщине, которая не получила анти-D-профилактику и родила резус-положительных детей. У пятерых рожденных детей (1,4%) появились анти- D антитела, но ни у одного из них не было клинических проявлений гемолитической болезни [69]. В другом исследовании из 115 женщин у 4 рожденных детей (3,4%) появились антитела к D; одному из этих четырех младенцев потребовалось два заменных переливания крови, однако в возрасте 2 лет дети развивались нормально [70]. Тем не менее антирезусная профилактика после амниоцентеза была рекомендована с конца 1970-х годов [71]. В исследовании у 944 резус-отрицательных женщин после введения анти-D-иммуноглобулина случаев резус-сенсибилизации не наблюдалось [72].

## **Скрининг матери на вирусные инфекции, передаваемые через кровь**

Риск передачи вируса плоду через инвазивное исследование незначителен и вероятен только среди беременных женщин с высокой вирусной нагрузкой [73].

## **Профилактика антибиотиками**

Проведено только одно РКИ по профилактическому применению антибиотиков (азитромицина) перед амниоцентезом (n = 34 923), в котором указывается более низкая частота потери беременности, связанная с процедурой (0,03%), и подтекания околоплодных вод (0,06%) среди женщин, получавших азитромицин (n = 21219) по сравнению с контрольной группой без профилактики антибиотиками (0,28% и 1,12% соответственно, n = 12 529) [74]. (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 1-). Однако публикация этого исследования вызвала научный и правовой спор [75-77], в связи с чем эти результаты следует интерпретировать с осторожностью. Ретроспективное исследование на меньшей группе женщин (n = 1744) не выявило различий в частоте прерывания беременности между пациентами, получавшими профилактическую антибактериальную терапию (амоксциллин / клавулановая кислота или азитромицин, коэффициент 1,3%), и женщинами, не получавшими антибиотики (1,2%) [78] (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2++). В настоящее время для оценки показаний к профилактическому назначению антибиотиков перед инвазивной диагностикой в недостаточном количестве достоверных исследований [79] и их использование не поддерживается научными сообществами.

## **УЗИ (до и после процедуры) (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4)**

Перед инвазивной процедурой необходимо проведение УЗИ с целью определения количества плодов и их жизнеспособности, расположения плаценты, количества амниотической жидкости, срока беременности [3]. Ультразвуковое исследование также проводится обычно после инвазивной процедуры для проверки сердечного ритма плода, оценки плаценты (наличие гематомы) и количества амниотической жидкости. В зависимости от действующих локальных правил и рекомендаций, УЗИ проводится незамедлительно или через несколько дней после манипуляции [22].

## **Асептика (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4)**

При проведении инвазивной процедуры, чтобы минимизировать риск плодово-материнской инфекции, необходимо соблюдать основные принципы асептики. Рекомендуется использовать стерильные материалы: перчатки, марлевые салфетки (шарики), щипцы и иглы. Перед проведением трансабдоминальной ХБ, амниоцентеза или ЗКП необходимо обработать кожу живота антисептическим раствором (хлоргексидином или йодным раствором) и затем обложить операционное поле стерильными простынями. Обычно используют стерильный защитный чехол для датчика. В качестве альтернативы может дезинфицироваться датчик. Настоятельно рекомендуется использовать стерильный гель для предотвращения бактериальной контаминации. Перед трансцервикальной ХБ во влагалище вводится стерильное зеркало, стенки влагалища и шейка матки обрабатываются антисептическим раствором [2,3,5].

## **Местная анестезия**

Недавно проведенный Кохрановский метаанализ (Cochrane meta-analysis) обобщил результаты пяти РКИ, оценивающих различные методы обезболивания при амниоцентезе. По результатам

исследования был сделан вывод о том, что местное обезболивание при амниоцентезе не показано в связи с незначительными болевыми ощущениями [80] (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ:1+). Аналогичного рандомизированного исследования для ХБ не проводилось. При трансабдоминальной ХБ из-за большего диаметра иглы для уменьшения дискомфорта пациентки уместно использование местного обезболивания [2,3,80]. В Великобритании было проведено исследование, где 89% операторов сообщили об использовании местной анестезии при ХБ [47] (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 3). Перед ЗКП возможно использование местной анестезии с целью снижения риска движений матери во время процедуры [62]. Публикации об использовании местной анестезии при трансцервикальной ХБ отсутствуют.

#### **Заключение после процедуры (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4)**

Подробный отчет о проведенной процедуре должен быть предоставлен пациентке и ее лечащему врачу. В заключении должны быть отражены следующие данные: показания к проведению инвазивной диагностики [2]; заключение ультразвукового исследования до процедуры [2]; описание процедуры (применяемые инструменты, место пункции, число проколов, количество взятого образца, внешний вид амниотической жидкости (в случае амниоцентеза); жизнеспособность плода, внешний вид плаценты и количество околоплодных вод после процедуры [2]; резус-статус и профилактика [2]; требуемые лабораторные исследования (стандартное кариотипирование с помощью G-окраски хромосом и/или количественная флуоресцентная полимеразная цепная реакция (QF-PCR /флуоресценция in situ гибридизация (FISH) с микроматричным анализом или без него) [2].

#### **Рекомендации после процедуры (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4)**

Ограничение физической активности в течение 12-24 часов является необязательным, поскольку нет доказанных данных о том, что это может снизить риск осложнений. Применение фармакологических препаратов в стандартных ситуациях не рекомендуется, однако в случаях значительного дискомфорта в брюшной полости после процедуры возможно использование парацетамола (ацетаминофена) [3]. Введение прогестерона или токолитического препарата (т.е. тербуталин) после амниоцентеза или ХБ не продемонстрировали эффективности [79]. Генетическое консультирование рекомендуется только в случаях получения ненормального результата [17] (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4).

## **6. ТИПЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ЧТО ИСКАТЬ**

Образец плодного материала, полученный в результате инвазивной процедуры, может быть проанализирован при помощи следующих лабораторных исследований: кариотипирование, экспресс-тестирование, молекулярная диагностика хромосомного дисбаланса и диагностика моногенных заболеваний.

#### **Кариотипирование (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4)**

Стандартный метод анализа кариотипа – это анализ метафазных хромосом в препаратах культивированных амниоцитов или клеток плацентарной мезенхимы, полученных соответственно путем амниоцентеза или ХБ. Обычно результаты могут быть готовы через 2 недели. С другой стороны, анализ метафазных хромосом эмбриональных лимфоцитов, полученных путем кордоцентеза, позволяет узнать результат через 2-5 дней. После ХБ также возможно выполнить исследование прямых препаратов метафазных хромосом клеток цитотрофобласта в течение 5 дней [17].

#### **Экспресс-тестирование (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4)**

Экспресс-тестирование, например, методом QF-PCR (или реже методом FISH) может проводиться на ворсинах плаценты или образцах амниотической жидкости для анализа определенных хромосом (21, 13, 18, X, Y). Исследование позволяет получить результат через 1-2 дня. Обычно данное тестирование используется после получения высокого риска по результатам скрининга или при обнаружении у плодов ультразвуковых маркеров распространенных анеуплоидий [17]. В некоторых случаях метод QF-PCR заменяет кариотипирование. Однако есть сообщения об ошибках в результатах экспресс-тестирования (ложноположительные или ложноотрицательные результаты). Исходя из

этого, аномалии, выявленные методом экспресс-тестирования должны быть либо подтверждены цитогенетическим исследованием метафазных хромосом, либо соответствовать клиническим результатам ультразвукового исследования для определения вопроса относительно прерывания беременности [81]. Правовые вопросы о показаниях к прерыванию беременности на основании диагноза при экспресс-тестировании различаются в разных системах здравоохранения и основываются на местном законодательстве.

## **Молекулярная диагностика хромосомного дисбаланса**

Методы микроматриц (например, метод сравнительной геномной гибридизации на микроматрицах (aCGH)) в пренатальную диагностику были введены недавно. Эти методы способны обнаружить субмикроскопические хромосомные делеции и дупликации (полиморфизм числа копий, copy number variation (CNV)) [17]. Существуют различные платформы, включая полногеномные (разрешение 10-400-Kb), таргетные (на основе «бактериальной искусственной хромосомы» на шариках prenatal «bacterial artificial chromosome (BACS) –on-beads» (BoBs)) и смешанные микроматрицы. В первом крупном исследовании, сравнивающем использование микроматричного анализа и кариотипирования в пренатальной диагностике, было установлено, что микроматричный анализ позволил выявить клинически значимые нарушения у 6,0% плодов с нормальным кариотипом и пороками развития и у 1,7% плодов, показаниям к инвазивной диагностике о которых были процедурам из-за старшего возраста возраст матери или высокий риск по результатам скрининга [82]. В последующих исследованиях были объединены данные, полученные при использовании метода aCGH, в которых сообщалось о наличии патологий у 7,0% плодов с врожденными пороками сердца и у 5,0% плодов с увеличенным ТВП [83,84] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2 ++**).

В настоящее время рекомендуется использовать эти методы при пороках развития плода или при ТВП>3,5 мм в первом триместре [83,84]. В данных группах вероятность выявления нарушений выше при использовании микроматричного метода в сравнении со стандартными методами анализа. Однако использование данных методов в неотобраных выборках является предметом активных дискуссий из-за сложности интерпретации и консультирования в случаях с неизвестным клиническим значением. Некоторые предлагают не сообщать о таких вариантах родителям по причине неопределенного значения данных результатов и во избежание проблем при консультировании [6] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4**).

## **Диагностика моногенных заболеваний**

Инвазивные процедуры могут быть использованы для пренатальной диагностики любого моногенного заболевания, для которого молекулярный дефект хорошо известен или ранее был картирован. (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4**).

### **7. Материнские инфекции**

- Риск вертикальной передачи ВГВ после амниоцентеза с большой вероятностью не является повышенным для HBeAg-отрицательных женщин
- Риск вертикальной передачи ВИЧ с большой вероятностью не является повышенным для женщин, получающих комбинированную антиретровирусную терапию (АРВТ)
- При наличии ВГВ, ВГС или ВИЧ-инфекции у матери неинвазивная диагностика предпочтительна, а в случае выполнения амниоцентеза следует приложить все усилия, чтобы избежать попадания в плаценту.

У женщин с хронической инфекцией следует избегать введения иглы трансплацентарно при амниоцентезе. В целом вероятность передачи инфекции плоду, по всей видимости, зависит от вирусной нагрузки у матери [85].

## **Вирус гепатита В (ВГВ)**

В исследовании, посвященном сравнению вероятности передачи инфекции от матерей с

положительным результатом HBsAg их новорожденным детям, для которых ранее проводился или не проводился амниоцентез, было обнаружено, что группа после амниоцентеза имела более высокую частоту передачи инфекции в целом (6,35%) по сравнению с контрольной группой (2,53%). При низкой вирусной нагрузке вероятность передачи не отличалась между группой после амниоцентеза и контрольной группой, но в группе после амниоцентеза при высокой вирусной нагрузке  $\geq 7 \log_{10}$  копий / мл вероятность передачи была очень высокой (50%) [85] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2++**).

Частота передачи инфекции плоду низкая у HBsAg-положительных HBeAg-негативных женщин по сравнению с контрольной группой (1,5-3%), в то время как риск для HBeAg-положительных пациентов по сравнению с контрольной группой увеличен. Защитная роль иммунопрофилактики или противовирусной терапии перед процедурами в данных работах не изучалась [86,87] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2++**).

Несмотря на то, что данные ограничены, особенно в отношении потенциально повышенного риска для HBeAg-положительных женщин, Общество акушеров и гинекологов Канады в настоящее время рекомендует приложить все усилия во избежание прохождения иглой через плаценту или вблизи от нее [73].

### **Вирус гепатита С (ВГС)**

Сведения о частоте передачи ВГС от матери к плоду во время амниоцентеза немногочисленны, однако есть данные, что при амниоцентезе вероятность передачи вируса плоду не отличается от таковой в случаях с ВГС-положительными матерями, которым инвазивная диагностика не проводилась [17].

### **Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)**

Амниоцентез был основным фактором риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции в эпоху, предшествующую появлению антиретровирусных препаратов. Ретроспективное исследование 553 новорожденных у ВИЧ-1-положительных женщин сообщает, что амниоцентез был независимым фактором риска вертикальной передачи, увеличивая общий риск приблизительно в четыре раза (показатель отношения шансов 4,1 (95% ДИ, 2,1-9,5) [88] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+**).

Введение АРВТ радикально изменило данное представление. В работе испанских ученых было проведено сравнение результатов исследования 366 ВИЧ-положительных матерей до и после 1997 года, когда АРВТ стала широко внедряться. Частота вертикальной передачи инфекции у женщин после амниоцентеза составила 30% (3/10), а у тех, кому инвазивные процедуры не проводились - 16,2% (40/247) в период до 1997 года, в то время как соответствующие частоты снизились до 0% (0/18) и 3,7% (3/81) после 1997 года (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+**). Аналогичные данные были представлены после 1997 года учеными из Италии (3,3%) [90] и Франции (0%) [91]. Кроме того, многоцентровое исследование французских ученых подчеркнуло преимущество использования АРВТ (частота передачи 0%) по сравнению с использованием лишь зидовудина (частота передачи 6,1%), а также при отсутствии лечения (частота передачи 25,0%) у ВИЧ-положительных женщин после амниоцентеза [92] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2++**).

У ВИЧ-инфицированных беременных женщин после амниоцентеза по сравнению с контрольной группой, которой процедура не проводилась, вероятность передачи инфекции плоду не увеличивается в следующих случаях: при низкой вирусной нагрузке у женщин; при назначении пациентке АРВТ до зачатия; при высокой вирусной нагрузке, но с началом проведения АРВТ как минимум за 2 недели до процедуры амниоцентеза [90,93].

По данным Общества акушеров и гинекологов Канады, женщины, не получающие АРВТ, имеют повышенный риск вертикальной передачи инфекции при амниоцентезе. При ~~наличии~~ возможности следует начать АРВТ, а инвазивная процедура должна быть отложена до тех пор, пока вирусная нагрузка не будет определена [73]. Так же, как и при ВГВ и ВГС, во время проведения инвазивных процедур у ВИЧ-инфицированных женщин необходимо приложить все усилия, чтобы избежать введения иглы через плаценту или вблизи от нее [73].

Риск вертикальной передачи ВГВ, ВГС или ВИЧ во время проведения ХБ или кордоцентеза на сегодняшний день исследован недостаточно [73].

## **МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ**

- При беременности двойней частота прерывания беременности после ХБ и амниоцентеза не отличается (**Степень РЕКОМЕНДАЦИЯ: С**).

При многоплодной беременности желательно, чтобы инвазивные процедуры выполнялись специалистом, который владеет навыками селективной редукции [17]. Данные о риске самопроизвольного выкидыша, связанного с процедурой, были получены из ретроспективных когортных исследований, так как информация о РКИ отсутствует.

### **Амниоцентез при беременности двойней**

В нескольких ретроспективных исследованиях оценивали частоту потери беременности после выполнения амниоцентеза при беременности двойней.

В исследовании канадских ученых методом «контроль-случай» сообщалось о частоте прерывания беременности после амниоцентеза 3,0% по сравнению с 0,8% в контрольной группе [94]. В работе испанских исследователей частота потери беременности составляла 2,7% и 2,6% соответственно [95]. Частота прерывания беременности согласно результатам исследования американских ученых составила 3,2% и 1,4% соответственно [96] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+**). Согласно метаанализу, объединившему данные нескольких исследований, общая частота прерывания беременности при сроке до 24 недель – 3,07% и 2,54%, соответственно. В исследованиях «случай-контроль» общая частота прерывания беременности после амниоцентеза и в контрольной группе составила 2,59% и 1,53% соответственно (1,81 (95% ДИ, 1,02-3,19) [97]. Сравнение результатов использования двойного прокола и однократного прокола не выявило различий [97] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2 ++**).

### **ХБ при беременности двойней**

Очень мало данных по ХБ при беременности двойней. Вышеупомянутый метаанализ [97] показал суммарную частоту прерывания беременности после проведения ХБ при беременности двойней равную 3,84%. Не было обнаружено различий между трансабдоминальным и трансцервикальным методами, использованием системы с одной иглой или с двумя иглами, двойным и однократным проколами.[97] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2 ++**). В ретроспективных исследованиях, сравнивающих частоту прерывания беременности после ХБ и амниоцентеза, значимых различий обнаружено не было. Согласно исследованию, включающему данные за период с 1984 по 1990 гг., частота прерывания беременности составила - 3,2% после ХБ и 2,9% после амниоцентеза [98]. Схожие данные были представлены в более позднем исследовании, с частотой равной 3,85% после ХБ и 4,0% после амниоцентеза [99] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+**). Недостаточно данных для сравнения частоты прерывания беременности при двойнях после ХБ и без проведения процедуры.

### **Многоплодная беременность с 3 и более плодами**

Данные относительно риска прерывания беременности, связанного с инвазивными процедурами для многоплодных беременностей с 3 и более плодами, отсутствуют.

### **Хориальность**

Перед выполнением инвазивной процедуры при многоплодной беременности чрезвычайно важно, чтобы хориальность и плацентация были четко определены, плоды были маркированы и указан их пол при возможности. [3,100,101].

### **Техника выполнения амниоцентеза при беременности двойней.**

Техника выполнения амниоцентеза варьируется в зависимости от хориальности [98, 101].

*Амниоцентез при беременности дихориальной двойней*

При беременности дихориальной двойней рекомендуется проводить забор материала из обеих амниотических полостей. При технике с выполнением двух пункций (по одной на одну амниотическую полость) существует незначительный риск (1,8%) повторного взятия материала из той же полости [101]. Чтобы предотвратить данную проблему, в сомнительных случаях или при многоплодной беременности с 3 и более плодами, возможно ввести контрастное вещество индигокармин после взятия околоплодной жидкости. Применение метиленового синего в качестве контрастного вещества было прекращено из-за повышенного риска формирования аномалий плода (атрезия кишечника) [102,103] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+**). Альтернативным методом проведения процедуры является одноигльная техника с прохождением через разделяющую мембрану. В этом случае первые 1-2 мл амниотической жидкости, взятые после прохода через мембрану, должны быть удалены во избежание контаминации материала от первого плода [101]. Было отмечено, что риск прерывания беременности не увеличивается при технике с двумя пункциями по сравнению с техникой с одной пункцией [99] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 2+**).

#### *Амниоцентез при беременности монохориальной диамниотической двойней*

При проведении амниоцентеза у монохориальной диамниотической двойни приемлемо осуществлять взятие материала только из одной амниотической полости, если монохориальность была подтверждена в сроке до 14 недель гестации при ультразвуковом исследовании и плоды конкордантны по размеру и анатомии. В противном случае рекомендуется проводить двойной забор материала. (**уровень доказательности 4**) Амниоцентез с выполнением двух заборов материала может быть рассмотрен при беременности после ЭКО или в случае дискордантности по порокам/ размерам плодов (из-за небольшого риска различий в кариотипе в этих случаях). Если забор материала из обеих амниотических полостей клинически показан, то рекомендуется использовать метод двух пункций, чтобы избежать перфорации межамниотической оболочки и перехода диамниотической беременности в моноамниотическую.

#### **Техника выполнения ХБ при беременности двойней**

Техника выполнения ХБ при многоплодной беременности также должна определяться хориальностью [97].

#### *ХБ при беременности дихориальной двойней*

При проведении трансабдоминальной ХБ у *дихориальной двойни* может быть использована техника двух отдельных пункций - по одной на каждую область трофобласта, либо методика с одной пункцией для забора материала от двух плацент последовательно (двойная игла с одной внешней диаметром 18-19G и двумя внутренними диаметром 20 G, по одной для каждой плаценты). При трансцервикальной ХБ оправданы две биопсии, по одной на каждой плацентарной области [101] (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4**). Ошибка забора материала или неточный забор происходят в 3-4% случаев [101]. Частота перекрестной контаминации хориальной ткани и наличия клеток из разных плацент в одном и том же взятом образце составляет 1% ХБ у близнецов [104]. Для снижения риска недостоверных или неточных результатов рекомендуется проводить забор материала вблизи места прикрепления пуповины и избегать области мембраны, разделяющей плоды. В качестве альтернативы можно рассмотреть совмещение трансабдоминального и трансцервикального подходов (**Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4**).

#### *ХБ при беременности монохориальной двойней (Уровень ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ: 4).*

При проведении ХБ у *монохориальной двойни* оправдан подход с одной пункцией. При беременности после ЭКО или в случае дискордантности по порокам/ размерам плодов (из-за небольшого риска различий в кариотипе в этих случаях) следует рассматривать возможность проведения амниоцентеза с выполнением двух заборов материала [101].

## 9. ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ ПЕРЕД ИНВАЗИВНЫМИ ПРОЦЕДУРАМИ

Данные, свидетельствующие в пользу прекращения применения профилактики тромбозов перед инвазивными процедурами плода, отсутствуют. Рекомендации могут быть получены из исследований, проведенных при других типах чрезкожных инвазивных процедур, включая биопсию печени. Прекращение профилактического приема аспирина и низкомолекулярного гепарина до процедуры не представляется клинически оправданным.

Однако, целесообразно воздержаться от однократной (утренней) дозы гепарина перед проведением процедуры [105,106].

## 10. АУДИТ

Каждый оператор должен выполнять собственный контроль качества путем сбора следующих параметров: количество процедур в год, количество образцов с недостаточным материалом для исследования, количество образцов амниотической жидкости с примесями крови, количество процедур с более чем одним проколом, исходов беременностей (включая и количество выкидышей с временным интервалом после проведения процедуры, подтекание околоплодных вод, преждевременные роды, разрыв плодных оболочек), других осложнений беременности [22].

## 11. ОБУЧЕНИЕ

Обучение выполнению инвазивных процедур должно начинаться на симуляторе/тренажере, чтобы освоить удержание траектории движения иглы в ультразвуковом окне. Игла должна всегда оставаться видимой для обеспечения безопасности процедуры. Клиническое обучение следует начинать с «простого» амниоцентеза (т.е. плацента по задней стенке и с достаточным количеством амниотической жидкости) или ХБ (т.е. легкий доступ к плаценте), или у женщин, прерывающих беременность по показаниям. Минимальное количество процедур, которые необходимо выполнить оператору для приобретения необходимых навыков и компетентности в их успешном выполнении, согласно данным литературы, широко варьирует в пределах от 45 до 300 процедур, однако, по мнению большинства, достаточно 100 процедур, выполненных самостоятельно [2].

### ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Степени и уровни рекомендаций доказательности, используемые в Руководстве

	<b>Классификация уровней доказательности</b>
1 ++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с очень низким риском систематических ошибок
1+	Метаанализы хорошего качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематических ошибок
2 ++	Систематические обзоры высокого качества работ с дизайном случай-контроль или когортных исследований или высокого качества работы с дизайном случай-контроль или когортные исследования с очень



	низким риском наличия искажающих факторов, систематических и случайных ошибок и высокой вероятностью причинно-следственных связей
2+	Хорошего качества работы с дизайном случай-контроль или когортные исследования с низким риском наличия искажающих факторов, систематических и случайных ошибок и умеренной вероятностью причинно-следственных связей
2-	Работы с дизайном случай-контроль или когортные исследования с высоким риском наличия искажающих факторов, систематических и случайных ошибок и значительным риском, что связи не являются причинно-следственными
3	Неаналитические исследования, такие как описания отдельных клинических наблюдений и серий клинических наблюдений
4	Мнение эксперта
Степени рекомендаций	
A	Не менее одного метаанализа, систематического обзора или рандомизированного контролируемого исследования, ранжированного как 1++ и применимого непосредственно к целевой популяции; или систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, основанная преимущественно на исследованиях, ранжированных как 1+, применимых непосредственно к целевой популяции и демонстрирующих общую согласованность результатов
B	Совокупность доказательств, согласно исследованиям, ранжированным как 2++, применимым непосредственно к целевой популяции и демонстрирующим общую согласованность результатов; или экстраполированные данные из исследований, ранжированных как 1++ или 1+
C	Совокупность доказательств, согласно исследованиям, ранжированным как 2+, применимым непосредственно к целевой популяции и демонстрирующим общую согласованность результатов; или экстраполированные данные из исследований, ранжированных как 2++
D	Данные уровней 3 или 4; или экстраполированные данные из исследований, ранжированных как 2+
Стандарты надлежащей клинической практики	Лучшие практические рекомендации, основанные на клиническом опыте экспертов из группы составителей настоящего Практического руководства

## АВТОРЫ РУКОВОДСТВА

This Guideline was produced on behalf of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) by: **T. Ghi**, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Parma, Parma, Italy

**A. Sotiriadis**, Department of Obstetrics and Gynecology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece  
**P. Calda**, Department of Obstetrics and Gynecology, Charles University in Prague, First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Prague, Czech Republic  
**F. Da Silva Costa**, Monash Ultrasound for Women and Perinatal Services, Monash Medical Centre, Melbourne, Victoria, Australia

**N. Raine-Fenning**, Division of Child Health, Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK – Nurture Fertility, The Fertility Partnership

**Z. Alfirevic**, Department of Women's and Children's Health, University of Liverpool, Liverpool, UK **G. McGillivray**, Victorian Clinical Genetics Services, Mercy Hospital for Women, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia

Open consultation reviewers were:

R. Fareeduddin, F. Prefumo, A. Borrell, A. Khalil, M. Bebbington and M. Vica Calomfirescu.

This Guideline was peer-reviewed by the Clinical Standards Committee.

Guideline lead external reviewers were:

M. D. Kilby, Centre for Women's and Children's Health, University of Birmingham and Fetal Medicine Centre, Birmingham Women's Foundation Trust, Birmingham, UK

S. Suresh, Mediscan, Mylapore, Chennai, India

The final version is the responsibility of the Clinical Standards Committee of ISUOG.

The guideline review process will commence in 4 years unless evidence suggests an earlier review is necessary.

## CITATION

These Guidelines should be cited as: 'Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G, on behalf of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 256 – 268.'

## REFERENCES

1. Sarto GE. Prenatal diagnosis of genetic disorders by amniocentesis. *Wis Med J* 1970; **69**: 255–260.
2. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. *Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling*. Green-top Guideline No. 8, June 2010.
3. Wilson RD, Davies G, Gagnon A, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, Allen VM, Langlois S; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Amended Canadian guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005 – techniques for prenatal diagnosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; **27**: 1048–1062.
4. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; **27**: 1–7.
5. Cruz-Lemini M, Parra-Saavedra M, Borobio V, Bannasr M, Goncá A, Martínez JM, Borrell A. How to perform an amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 727–731.
6. Athanasiadis AP, Pantazis K, Goulis DG, Chatzigeorgiou K, Vaitis V, Assimakopoulou E, Tzeveleki F, Tsalikis T, Bontis JN. Comparison between 20G and 22G needle for second trimester amniocentesis in terms of technical aspects and short-term complications. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 761–765.
7. Uludag S, Aydin Y, Ibrahimova F, Madazli R, Sen C. Comparison of complications in second trimester amniocentesis performed with 20G, 21G and 22G needles. *J Perinat Med* 2010; **38**: 597–600.
8. Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D'Alessio P, Carcioppolo O, Gentili P, Vizzone A. Transplacental amniocentesis: is it really a higher-risk procedure? *Prenat Diagn* 1994; **14**: 803–806.
9. Bombard AT, Powers JF, Carter S, Schwartz A, Nitowsky HM. Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **172**: 868–872.
10. Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; **76**: 728–732.
11. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**: 607–615.
12. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; **1**: 1287 – 1293.
13. Calda P, Brestak M. Amniocentesis vs standard syringe technique for amniocentesis: experience with 1219 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **201**: 593.
14. Nuss S, Brebaum D, Grond-Ginsbach C. Maternal cell contamination in amniotic fluid samples as a consequence of the sampling technique. *Hum Genet* 1994; **93**: 121 – 124.
15. Hockstein S, Chen PX, Thangavelu M, Pergament E. Factors associated with maternal cell contamination in amniocentesis samples as evaluated by fluorescent in situ hybridization. *Obstet Gynecol* 1998; **92**: 551–556.
16. Welch RA, Salem-Elgharib S, Wiktor AE, Van Dyke DL, Blessed WB. Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 189–191.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; **110**: 1459–1467.
18. Johnson JM, Wilson RD, Winsor EJ, Singer J, Dansereau J, Kalousek DK. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis versus midtrimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1996; **11**: 85–93.
19. Wilson RD, Johnson J, Windrim R, Dansereau J, Singer J, Winsor EJ, Kalousek D. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997; **12**: 97–101.

20. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and mid-trimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet* 1998; **351**: 242–247.
21. Farrell SA, Summers AM, Dallaire L, Singer J, Johnson JA, Wilson RD. Club foot, an adverse outcome of early amniocentesis: disruption or deformation? CEMAT. Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial. *J Med Genet* 1999; **36**: 843–846.
22. Kaehler C, Gembruch U, Heling KS, Henrich W, Schramm T; DEGUM. [DEGUM guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling]. *Ultraschall Med* 2013; **34**: 435–440.
23. O'Donoghue K, Giorgi L, Pontello V, Pasquini L, Kumar S. Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2007; **27**: 1000–1004.
24. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 16–26.
25. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group. The risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first trimester risk screening for Down syndrome – a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 38–44.
26. Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, Mahoney MJ, Simpson JL, Platt LD, Pergament E, Hershey D, Filkins K, Johnson A, Shulman LP, Bang J, MacGregor S, Smith JR, Shaw D, Wapner RJ, Jackson LG. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial; NICHD EATA Trial Group. *Obstet Gynecol* 2004; **103**: 1164–1173.
27. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**: 937–939.
28. Cross HE, Maumenee AE. Ocular trauma during amniocentesis. *Arch Ophthalmol* 1973; **90**: 303–304.
29. Epley SL, Hanson JW, Cruikshank DP. Fetal injury with midtrimester diagnostic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1979; **53**: 77–80.
30. Cambiagli S, Restano L, Cavalli R, Gelmetti C. Skin dimpling as a consequence of amniocentesis. *J Am Acad Dermatol* 1998; **39**: 888–890.
31. Sepúlveda W, Quiroz V, Fernández R. [Trauma of the fetal vessels during amniocentesis]. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1984; **49**: 99–103.
32. Eller KM, Kuller JA. Porencephaly secondary to fetal trauma during amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1995; **85**: 865–867.
33. Squier M, Chamberlain P, Zaiwalla Z, Anslow P, Oxbury J, Gould S, McShane MA. Five cases of brain injury following amniocentesis in mid-term pregnancy. *Dev Med Child Neurol* 2000; **42**: 554–560.
34. Okyay RE, Gode F, Saatli B, Guclu S. Late-onset maternal mortality after amniocentesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; **158**: 367–368.
35. Bodner K, Wierrani F, Bodner-Adler B. Maternal sepsis due to *Clostridium perfringens* after 2nd-trimester genetic amniocentesis. *J Obstet Gynaecol* 2011; **31**: 339–340.
36. Pinette MG. Maternal death after second-trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2005; **106**: 409.
37. Elchalal U, Shachar IB, Peleg D, Schenker JG. Maternal mortality following diagnostic 2nd-trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 2004; **19**: 195–198.
38. Plachouras N, Sotiriadis A, Dalkalitsis N, Kontostolis E, Xiropotamos N, Paraskevaidis E. Fulminant sepsis after invasive prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004; **104**: 1244–1247.
39. Hess LW, Anderson RL, Golbus MS. Significance of opaque discolored amniotic fluid at second-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1986; **67**: 44–46.
40. Tabor A, Vestergaard CH, Lidsgaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 19–24.
41. Towner D, Currier RJ, Lorey FW, Cunningham GC, Greve LC. Miscarriage risk from amniocentesis performed for abnormal maternal serum screening. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**: 608.e1–5.
42. Harper LM, Cahill AG, Smith K, Macones GA, Odibo AO. Effect of maternal obesity on the risk of fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2012; **119**: 745–751.
43. Department of Obstetrics and Gynecology, Tietung Hospital, Anshan, China. Fetal sex prediction by sex chromatin of chorionic cells during early pregnancy. *Chin Med J (Engl)* 1975; **1**: 117–126.
44. Niazi M, Coleman DV, Loeffler FE. Trophoblast sampling in early pregnancy. Culture of rapidly dividing cells from immature placental villi. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; **88**: 1081–1085.
45. Young C, von Dadelszen P, Alfirevic Z. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **1**: CD000114.
46. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson JL, Black S, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 1992; **327**: 594–598.
47. Carlin AJ, Alfirevic Z. Techniques for chorionic villus sampling and amniocentesis: a survey of practice in specialist UK centres. *Prenat Diagn* 2008; **28**: 914–919.
48. Battagliarin G, Lanna M, Coviello D, Tassis B, Quarenghi A, Nicolini U. A randomized study to assess two different techniques of aspiration while performing transabdominal chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 169–172.
49. von Dadelszen P, Sermer M, Hillier J, Allen LC, Fernandes BJ, Johnson JA, Shime J, Winsor EJ, Ryan G. A randomised controlled trial of biopsy forceps and cannula aspiration for transcervical chorionic villus sampling. *BJOG* 2005; **112**: 559–566.
50. Mastroiacovo P, Botto LD, Cavalcanti DP, Lalatta F, Selicorni A, Tozzi AE, Baronciani D, Cigolotti AC, Giordano S, Petroni F, et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case-control study. *Am J Med Genet* 1992; **44**: 856–864.
51. Botto LD, Olney RS, Mastroiacovo P, Khoury MJ, Moore CA, Alo CJ, Costa P, Edmonds LD, Flood TJ, Harris JA, Howe HL, Olsen CL, Panny SR, Shaw GM. Chorionic villus sampling and transverse digital deficiencies: evidence for anatomic and gestational-age specificity of the digital deficiencies in two studies. *Am J Med Genet* 1996; **62**: 173–178.
52. Brambati B, Lanzani A, Tului L. Transabdominal and transcervical chorionic villus sampling: efficiency and risk evaluation of 2,411 cases. *Am J Med Genet* 1990; **35**: 160–164.
53. Papp C, Beke A, Mezei G, Tóth-Pál E, Papp Z. Chorionic villus sampling: a 15-year experience. *Fetal Diagn Ther* 2002; **17**: 218–227.
54. Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2008; **112**: 813–819.
55. Donner C, Simon P, Karioun A, Delneste D, Abramowicz M, Cochaux P, Rodesch F. Experience with 1251 transcervical chorionic villus samplings performed in the first trimester by a single team of operators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; **60**: 45–51.
56. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary J, Fowler S, Grønning K. Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; **340**: 1237–1244.
57. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **3**: CD003252.
58. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Chorionic villus sampling and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; **283**: 1175–1181.
59. Sotiriadis A, Eleftheriades M, Chatzinikolaou F, Chatzistamatiou K, Assimakopoulou E, Chasiakos D. Fetal growth impairment after first-trimester chorionic

villus sampling: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015 **29**: 1–5.

60. Akolekar R1, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of mis-carriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 38–45.
61. Orlandi F, Damiani G, Jakil C, Rossi C, Maggio A, Scola B, Cittadini E, Quarataro P. Clinical results and fetal biochemical data in 140 early second trimester diagnostic cordocenteses. *Acta Eur Fertil* 1987; **18**: 329 – 333.
62. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Sep; **209**: 170 – 180.
63. Nicolaidis P, Nicolini U, Fisk NM, Tannirandorn Y, Nasrat H, Rodeck CH. Fetal blood sampling from the intrahepatic vein for rapid karyotyping in the second and third trimesters. *Br J Radiol* 1991; **64**: 505 – 509.
64. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikatikul C, Siririchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **184**: 719 – 723.
65. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, Neales K, Allan L, Knott P. Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; **98**: 892 – 897.
66. Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Michalas S. Fetal blood sampling--indication-related losses. *Prenat Diagn* 1998; **18**: 934–940.
67. Liao C, Wei J, Li Q, Li L, Li J, Li D. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. *Int Gynecol Obstet* 2006; **93**: 13–17.
68. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green-top Guideline No. 22. London: RCOG Press, March 2011. <http://obgyn2015.org/wp-content/uploads/2015/11/Rh-negative-and-AntiD.pdf>.
69. Tabor A, Jerne D, Bock JE. Incidence of rhesus immunisation after genetic amniocentesis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; **293**: 533–536.
70. Murray JC, Karp LE, Williamson RA, Cheng EY, Luthy DA. Rh isoimmunization related to amniocentesis. *Am J Med Genet* 1983; **16**: 527–534.
71. Henrion R, Papa F, Rouvillois JL, Henrion-Géant E. [Early amniocentesis, 1061 punctures and 1000 pregnancies]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1979; **8**: 603 – 611.
72. Brandenburg H, Jahoda MG, Pijpers L, Wladimiroff JW. Rhesus sensitization after midtrimester genetic amniocentesis. *Am J Med Genet* 1989; **32**: 225–226.
73. Gagnon A, Davies G, Wilson RD; Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Campagnolo C, Carroll J, Chitaya DT, Gagnon A, Johnson JA, MacDonald W, Murphy-Kaulbeck L, Okun N, Pastuck M; Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; **36**: 648–655.
74. Giorlandino C, Cignini P, Cini M, Brizzi C, Carcioppolo O, Milite V, Coco C, Gentili P, Mangiafico L, Mesoraca A, Bizzoco D, Gabrielli I, Mobili L. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 606–612.
75. Alfirevic Z, Pilu G. Antibiotic prophylaxis for amniocentesis. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 1094.
76. Ferrazzi E. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2010; **30**: 188.
77. Hobbins JC, Pilu G, Abuhumad A, Alfirevic Z, Bahado-Singh RO, Benacerraf BR, Berkowitz RL, Cetin I, Copel JA, Eik-Nes S, Frusca T, Galan HL, Guaschino S, Mahoney MJ, Marsal K, Malinger G, Marconi AM, Martinelli P, Moore TR, Papageorgiou AT, Platt LD, Rizzo N, Tabor A, Thilaganathan B, Timor-Tritsch IE, Todros T, Yagel S. Antibiotic prophylaxis before amniocentesis. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 1213 – 1214.
78. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, Raboni S, Nardelli GB. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat Diagn* 2007; **27**: 956 – 959.
79. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Technique modifications for reducing the risks from amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **8**: CD008678.
80. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Analgesia for amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **11**: CD008580.
81. Technical and clinical assessment of fluorescence in situ hybridization: an ACMG/ASHG position statement. Technical considerations. American College of Medical Genetics. *Genet Med* 2000; **2**: 356–361.
82. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, Savage M, Platt LD, Saltzman D, Grobman WA, Klugman S, Scholl T, Simpson JL, McCall K, Aggarwal VS, Bunke B, Nahum O, Patel A, Lamb AN, Thom EA, Beaudet al, Ledbetter DH, Shaffer LG, Jackson L. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012; **367**: 2175–2184.
83. Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, Haak MC. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 27–35.
84. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, Borrell A. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 650–658.
85. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, Liang D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014; **60**: 523–529.
86. Towers CV, Asra T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **184**: 1514–1518.
87. Grosheide PM, Quartero HW, Schalm SW, Heijntink RA, Christiaens GC. Early invasive prenatal diagnosis in HBsAg-positive women. *Prenat Diagn* 1994; **14**: 553 – 558.
88. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS* 1998; **12**: 513–520.
89. Maiques V, García-Tejedor A, Perales A, Córdoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; **108**: 137–141.
90. Somigliana E, Bucciari AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, Marini S, Matrone R, Pardi G; Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 437–442.
91. Ekoukou D, Khuong-Josses MA, Ghibaudo N, Mechali D, Rotten D. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; **140**: 212 – 217.
92. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, Blanche S, Tubiana R, Rouzioux C, Warszawski J; ANRS French Perinatal Cohort (EPF). Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **200**: 160.e1–9.
93. Shapiro DE, Sperling RS, Mandelbrot L, Britto P, Cunningham BE. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. *Obstet Gynecol* 1999; **94**: 897–908.
94. Millaire M, Bujold E, Morency AM, Gauthier RJ. Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; **28**: 512 – 518.
95. Lenis-Cordoba N, Sánchez MÁ, Bello-Muñoz JC, Sagalá-Martínez J, Campos N, Carreras-Moratonas E, Cabero-Roura L. Amniocentesis and the risk of second trimester fetal loss in twin pregnancies: results from a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; **26**: 1537–1541.
96. Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, Dicke JM, Crane JP, Odibo AO. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **200**: 257.e1–6.
97. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 128 – 134.
98. Wapner RJ, Johnson A, Davis G, Urban A, Morgan P, Jackson L. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1993; **82**: 49 – 56.
99. Simonazzi G, Curti A, Farina A, Pilu G, Bovicelli L, Rizzo N. Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique? *Am J Obstet Gynecol* 2010; **202**: 365.e1 – 5.
100. Pergament E, Schulman JD, Copeland K, Fine B, Black SH, Ginsberg NA, Frederiksen MC, Carpenter RJ. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenat Diagn* 1992; **12**: 377–384.

101. Audibert F, Gagnon A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; **33**: 754–767.
102. Kidd SA, Lancaster PA, Anderson JC, Boogert A, Fisher CC, Robertson R, Wass DM. A cohort study of pregnancy outcome after amniocentesis in twin pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; **11**: 200–213.
103. McFadyen I. The dangers of intra-amniotic methylene blue. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; **99**: 89–90.
104. Weisz B, Rodeck C. Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2005; **25**: 751–758.
105. Butwick AJ, Carvalho B. Anticoagulant and antithrombotic drugs in pregnancy: what are the anesthetic implications for labor and cesarean delivery? *J Perinatol* 2011; **31**: 73–84.
106. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, Saad WA; Standards of Practice Committee, with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Endorsement. Consensus guide- lines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2012; **23**: 727 – 736