

Е.С. Некрасова

Пренатальная
диагностика
при многоплодной
беременности

УДК 618.1-073.43(042.4)
ББК 53.6+57.1
Н48

Некрасова, Екатерина Сергеевна
Н48 Пренатальная диагностика при многоплодной беременности / Е.С. Некрасова. – М.: Издательский дом Видар-М, 2019. – 220 с., ил.
ISBN 978-5-88429-249-9

В книге подробно представлены вопросы пренатальной диагностики и ведения беременности при различных типах двойни. Описаны особенности скрининга хромосомной патологии плода при многоплодной беременности, а также тактика ведения беременности при выявлении хромосомного заболевания или порока развития у одного из плодов. Одна из глав посвящена тактике ведения беременности при супермногоплодной беременности. Отдельные главы книги включают приложение, в котором приведены собственные клинические наблюдения автора, посвященные диагностике редких пороков развития и других патологических состояний при многоплодной беременности. Клинические наблюдения сопровождаются протоколами ультразвукового исследования и консультационных заключений.

Книга предназначена для врачей ультразвуковой пренатальной диагностики и врачей акушеров-гинекологов перинатальных и медико-генетических центров.

УДК 618.1-073.43(042.4)
ББК 53.6+57.1

ISBN 978-5-88429-249-9

© Некрасова, Е.С., 2019

© Оформление. «Издательский дом Видар-М», 2019

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Многоплодная беременность в культуре народов мира	7
Глава 2. Зиготность и хориальность	13
Глава 3. Скрининг и диагностика хромосомной патологии плодов при многоплодной беременности	23
Скрининг хромосомной патологии плода, основанный на возрасте беременной женщины	24
Биохимический скрининг хромосомной патологии плода во II триместре беременности	25
Ультразвуковой скрининг хромосомной патологии плода в I триместре беременности	27
Комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии плода в I триместре беременности	32
Неинвазивный пренатальный тест на распространенные хромосомные болезни при многоплодной беременности	34
Инвазивная пренатальная диагностика хромосомной патологии плода при многоплодной беременности	35
Глава 4. Пороки развития у одного из плодов при многоплодной беременности	43
Скрининг дефектов закрытия нервной трубки при многоплодной беременности	44
Ультразвуковое исследование	45
Течение беременности при наличии порока развития у одного из плодов при двойне	47
Тактика ведения беременности	47
Внутриутробные хирургические вмешательства при наличии пороков развития у одного плода из двойни	49
Родоразрешение при наличии порока развития у одного из плодов при многоплодной беременности	50
Приложение к главе 4	51
Глава 5. Редукция плодов при многоплодной беременности	61
Техника выполнения редукции плодов при многоплодной беременности	62
Приложение к главе 5	67
Глава 6. Селективный фетоцид	71
Осложнения при выполнении селективного фетоцида при дихориальной двойне	73
Селективный фетоцид при монохориальной двойне	74
Заключение	84
Глава 7. Осложнения многоплодной беременности	87
Самопроизвольное прерывание беременности	88
Внутриутробная гибель плода	89
Внутриутробная гибель обоих плодов	90
Гибель одного плода из двойни	90
Задержка внутриутробного развития плода	92

Неравномерные темпы роста плодов при двойне	95
Диабет беременных	96
Гипертензия беременных и преэклампсия	96
Полный пузырный занос при наличии развивающейся беременности	97
Разрыв плодных оболочек до начала преждевременных родов	98
Преждевременные роды	101
Заключение	104
Приложение к главе 7	108
Глава 8. Осложнения, характерные для монохориальной двойни	117
Фето-фетальный трансфузионный синдром	117
Синдром анемии-полицитемии	137
Синдром акардии плода	141
Синдром эмболизации плода	155
Глава 9. Моноамниотическая двойня	161
Диагностика моноамниотической двойни	161
Тактика ведения беременности при моноамниотической двойне	164
Выбор оптимального времени для родоразрешения и тактика ведения интранатального периода при моноамниотической двойне	169
Ведение периода новорожденности	169
Глава 10. Осложнения, характерные для моноамниотической двойни	173
Неразделенная двойня	173
«Плод в плоде» (паразитирующий плод)	186
Перекручивание пуповин	191
Глава 11. Беременность тройней и большим числом плодов	199
Тактика ведения супермногоплодной беременности	201
Заключение	207
Приложение к главе 11	209
Приложение 1. Правила определения срока беременности при дихориальной и монохориальной двойне	212
Приложение 2. Нормативные показатели фетометрии для дихориальной диамниотической и монохориальной диамниотической двойни	213

Список сокращений

АФП – альфа-фетопротеин
ЗВРП – задержка внутриутробного развития плода
КТГ – кардиотокография
КТР – копчико-теменной размер
НИПТ – неинвазивный пренатальный тест
ТВП – толщина воротникового пространства
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Введение

Многоплодной беременностью называется беременность, при которой в полости матки развивается более одного эмбриона.

Беременность двойней встречается в 1,1–1,2% от числа всех самопроизвольно наступивших беременностей, однако частота различных типов двойни варьирует в зависимости от хориальности. Частота самопроизвольного наступления беременности с большим количеством плодов (супермногоплодная беременность) крайне мала и составляет для тройни около 1 на 6 000 беременностей, для четверни – 1 на 510 000 беременностей. Для расчета частоты самопроизвольного наступления многоплодной беременности можно воспользоваться правилом Хейлина [1]: двойни встречаются с частотой 1 : 80 родов, тройни – 1 : 802, четверни – 1 : 803, пятерни – 1 : 804 родов. Однако в последние десятилетия данное правило перестало работать, так как существенно увеличилась частота наступления многоплодной и супермногоплодной беременности, что связано с активным применением методов вспомогательной репродукции. В связи с высокой частотой невынашивания и других осложнений супермногоплодной беременности в большинстве стран Западной Европы в настоящее время введен закон, согласно которому запрещено вводить в полость матки более двух, а в некоторых странах и более одного эмбриона. Данный закон способствовал снижению частоты ятрогенных супермногоплодных беременностей, однако нередки случаи, когда эмбрион делится уже после подсадки в полость матки, что приводит к возникновению тройни или четверни.

Одной из причин наступления многоплодной беременности являются наследственные факторы, причем как по женской линии, так и по мужской. Опубликованный в 1808 г. Н.Х. Воег случай «удивительной плодовитости одной бедной женщины в Вене», которая имела 11 только многоплодных родов, а именно: 3 раза двойни, 6 раз тройни и 2 раза четверни, в общей сложности 32 новорожденных. Сама женщина была одной из четверни, а ее муж – одним из двойни [2]. Самое большое количество рожденных одной женщиной близнецов (69) произошло в России и зарегистрировано в Книге рекордов Гинесса [3]. Первая из двух жен крестьянина Федора Васильева (род. 1707 г.) из Шуи, близ Москвы, родила 16 двоен, 7 троен и 4 четверни. В 1888 г. в Швейцарии впервые документирована самопроизвольно наступившая беременность шестерней. На 20-й неделе беременности один за другим из родовых путей были извергнуты 4 мужских и 2 женских плода с общей массой тела 1730 г [4].

Частота наступления многоплодной беременности зависит также от национальной и расовой принадлежности. Так, самая высокая частота рождения близнецов зарегистрирована в Чили (1 : 51), а самая низкая – в Венесуэле (1 : 294) [5].

В настоящее время наиболее объективным методом диагностики многоплодия является ультразвуковое исследование. Перинатальная заболеваемость и смертность при многоплодии в 4–10 раз выше, чем при одноплодной беременности, поэтому ранняя диагностика многоплодия имеет большое значение для проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение как перинатальной, так и материнской заболеваемости и смертности.

В данной книге будут подробно представлены вопросы ультразвуковой диагностики и ведения беременности при дихориальной или монохориальной двойне, так как данные типы многоплодной беременности встречаются наиболее часто. Одна из глав будет посвящена тактике ведения беременности при супермногоплодной беременности.

Я выражаю глубокую благодарность всем докторам Центра медицины плода и моей коллеге и другу Елене Андреевой, чей профессиональный энтузиазм и отношение к работе позволили мне представить некоторые уникальные клинические наблюдения. Также я выражаю признательность старшему администратору Центра медицины плода Наталье Волощенко за помощь в сборе исходов беременности у наших пациенток.

Эта книга не смогла бы появиться на свет без участия моей семьи – Татьяны, Сергея и Анастасии Некрасовых. Я благодарю мою семью за неоценимую поддержку, понимание и терпение, которое они проявляют ко мне и моему отношению к работе.

Список литературы

1. Hellin. Die Ursache d. Multiparitat ect. Munchen, 1895. P.4.
2. Бумм Е. XIII лекция. В кн.: Руководство к изучению акушерства. Петроград: Издательство «Практическая медицина», 1915. Изд. седьмое. С. 17.
3. Книга рекордов Гинесса. М.: Прогресс, 1991. С.10.
4. Vasalli. Caso di gravidanza sesquigemellare. Gaz. med. lomb. 1888; 47 (Guigno): P. 2.
5. Медведев М.В. Многоплодная беременность В кн.: Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике; Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. М.: Видар, 1996. Т. 2: 78–88.

1 Многоплодная беременность в культуре народов мира

На ранних этапах развития человечества появление на свет двойни завораживало умы и давало обильную почву для создания мифов и легенд. Таким детям приписывались сверхъестественные силы, они считались то виновниками несчастья, то предвестниками различных природных событий. Очень часто два близнеца обладали противоположными чертами характера: один олицетворял добро, другой – зло. Появление близнецов на свет не имело объяснений – обычно у семейной пары рождался один ребенок, а если рождалось двое, значит, в зачатии замешаны высшие силы, поэтому во многих религиях присутствуют боги-близнецы.

Широкую известность имеет древнегреческий миф о соблазнении Зевсом Леды, супруги царя Спарты Тиндарея. Зевс явился к Леде в образе лебедя, и от этой связи Леда отложила два яйца, из одного вылупились близнецы Кастор и Поллукс, из второго – Елена Прекрасная.

Другой известной легендой является история братьев-близнецов Ромула и Рема, которые были рождены от бога войны Марса и весталки Реи Сильвии. Оставленные в раннем детстве, они были вскормлены волчицей и позже найдены пастухами. По легенде, в 753 г. до н. э. на месте, где были найдены Ромул и Рем, основали город Рим. Более честолюбивый и властный Ромул убил своего брата Рема и стал первым царем Рима. Скульптурное изображение братьев-близнецов, вскормленных волчицей, можно видеть на Капитолийском холме Рима (рис. 1.1).

В Древнем Египте верховный бог и повелитель царства мертвых Осирис был братом-близнецом и одновременно мужем богини Исиды. Культ Осириса был одним из наиболее распространенных и пышных среди древних египтян. В древнеперсидской религии существовали братья-близнецы Ахурамазда



Рис. 1.1. Капитолийская волчица. Рим, Музей Капитолия.

и Ахриман, один из которых олицетворял добро и свет, а другой – зло и тьму. Среди богов Древней Индии почитались братья-близнецы Ашвины, которым, кстати, возносили свои молитвы беременные женщины, а также семейные пары, страдающие бесплодием. Однако в то же самое время в Древней Индии и Египте рождение двойни считалось последствием нарушения супружеской верности, что, естественно, находило порицание со стороны общественности. В Древней Индии Ашвинов представляли в виде двух птиц или птиц-коней (др.-инд. *aśva* – конь). Связь двух почитаемых близнецов с конями сохраняется и у древних германцев, и в балтийской мифологии. С конями связывали и Диоскуров (др.-греч. – буквально «отроки Зевса»).

В мифах ирокезов и гуронов Иоскеха – создатель солнца и всего полезного на земле, а его младший брат-близнец Тавискарон – создатель скал, вредных животных, шипов и колючек, он вызвал первое землетрясение. В некоторых мифах братья-близнецы не антагонистичны друг другу, а воплощают лишь два начала. Таковы Возлюбленные близнецы у североамериканского индейского племени зуни, которые разделили племя на фратрии – людей зимы и людей лета. Оба Возлюбленных близнеца выступают в роли культурных героев, которые выводят людей из пещеры на солнце и дают им орудия и оружие.

В Книге Бытия Ветхого завета содержится, возможно, первое описание двойни, осложненной развитием фето-фетального трансфузионного синдрома: Исав и Иаков, сыновья-близнецы Исаака и Ревеки, «в утробе ее стали биться», и Исав «вышел красный весь, как кожа», возможно, в результате полицитемии, характерной для плода-реципиента.

У племен и народностей, проживавших по принципам первобытно-общинного строя на территории Африки, Южной и Центральной Америки, существовали разнообразные формы культа близнецов. Представления о близнецах многообразны и порой носят противоречивый характер у разных народностей: от всеобщего почитания до демонического страха. Даже между соседствующими племенами может наблюдаться резко противоположное отношение к близнецам: возвеличивание и привилегированность у одного племени, преследования и уничтожение – у другого.

У инков, древней народности, жившей на территории современного Перу, близнецы мужского пола почитались как сыновья бога Молнии. Их считали избранными и носили по улицам с хвалебными песнопениями. У этой народности близнецы и их родители считались особенно сильными и могучими, поэтому им часто отводилась роль покровителей плодородия, целителей и предсказателей. У племени дакота в Северной Америке близнецы тоже считались приносящими счастье сверхъестественными существами, которые происходят из другого мира, страны близнецов. Индейцы племени ноатка видели в рождении близнецов доброе предзнаменование и связывали их появление с богатым уловом лосося. В стороне от общего поселения родители двойни строили небольшую хижину, которую украшали ритуальными масками и деревянными фигурами. Первые два года своей

жизни дети-близнецы проводили в этой хижине, а их отец на протяжении года очищался купанием и красил лицо в красный цвет. Во время купания он пел ритуальные песни, призывающие лососей приплыть и взглянуть на близнецов. Если рыба появлялась, то это считалось чудом, которое произошло благодаря наличию близнецов. Однако если рыбы не было, то близнецам и их родителям могло не поздоровиться. В верховьях Конго мать двойни должна была всегда носить родившегося первым ребенка на правой руке, а рожденного вторым – на левой. Она должна была есть обеими руками, иначе один ребенок отстанет в упитанности, а родственники дарили ей двойные подарки, чтобы ни один из детей не почувствовал себя обделенным.

Однако у других племен и народностей существовали крайне жестокие ритуалы и традиции в отношении двоен и их родителей. У аборигенов Южной Америки рождение двойни воспринималось как результат супружеской измены или связи женщины со злым духом. Поэтому матерей двойни подвергали наказаниям, иногда даже убивали. У айнов, коренных жителей японских островов, соплеменницы изгоняли женщин, родивших близнецов, из боязни, что они могут заразиться и тоже рожать близнецов. Родившегося вторым из двойни чаще всего убивали или родственники прятали его, а потом бросали в лесу. В некоторых племенах, населявших Перу, родителей после рождения двойни подвергали строгому наказанию, во время которого они должны были по очереди лежать с одним согнутым коленом до тех пор, пока подложенный под колено боб благодаря теплу и поту не начинал прорастать. Обоих детей или одного из них часто убивали. Обычай отделения родителей двойни от всего племени (часто с позднейшим переосмыслением в духе сакрализации близнецов и их родителей) известен у многих народов Африки. «Великий страх», который некогда внушали близнецы, вполне согласуется с данными приматологии, устанавливающими у приматов те же основные черты поведения по отношению к двойне (например, мать близнецов держится после их рождения поодаль от стаи, причем ее отгоняет в сторону вожак).

В средневековой Европе во времена религиозного фанатизма и преследования еретиков многих матерей близнецов обвиняли в сожительстве с дьяволом и вместе с детьми сжигали на костре. В Испании XV века вышел королевский указ, предписывающий сжигать всех женщин, родивших близнецов.

В наши дни среди первобытных племен, населяющих Центральную Африку, бытует неоднозначное мнение о близнецах. Так, некоторые племена считают близнецов даром небес и оказывают им всевозможные почести, тогда как в других племенах считается, что у близнецов «дурной глаз», и их близкие родственники убивают их после рождения.

В медицинской научной литературе существует несколько описаний двоен с врожденными пороками развития.

Начиная с древнейших времен внимание исследователей привлекала такая патология развития многоплодной беременности, как неразделенная



Рис. 1.2. Рисунок из пособия по акушерству XIX века.

двойня. Первый научный труд, в котором присутствует описание неразделенной двойни, принадлежит Аристотелю. В своем «Поколении животных» Аристотель доказывает, что неразделенная двойня происходит из двух эмбрионов (зародышей). Этот вывод он сделал из своего наблюдения за соединенными цыплятами, у которых было 4 ноги и 4 крыла. Деформированные цыплята были явлением достаточно обычным не только в древности, но и в средние века. Простое энергичное потряхивание яйца могло приводить к рождению таких цыплят. Позже Аристотель исправил свою теорию – неразделенные двойни появлялись не из двух, а из одного эмбриона, разделенного пополам. Самое раннее изображение неразделенной двойни известно в виде статуи, найденной при раскопках

гробницы эпохи Неолита близ Анатолии. Она изображает двух дородных женщин, соединенных в бедре. Самая ранняя запись, сделанная о людях с такой патологией, относится к 945 г., когда братья-близнецы из Армении были привезены на выставку в Константинополь. Один из близнецов заболел и умер. Хирурги, впервые в истории пытавшиеся разделить неразделенных близнецов, потерпели неудачу в спасении близнеца – тот присоединился к своему умершему брату спустя 3 дня. Пособие по акушерству XIX века содержит иллюстрацию, представляющую собой различные варианты неразделенных двоен (рис. 1.2).

Одно из первых описаний двойни с другим редким врожденным пороком развития принадлежит французскому придворному хирургу Амбруазу Паре. В 1530 г. он представил описание и рисунок мужчины, из передней брюшной стенки которого исходила голова плода-паразита (рис. 1.3). Известен средневековый манускрипт, содержащий иллюстрированное изображение родов двойней (рис. 1.4). Интересно отметить, что даже в то время при родах двойней детей принимало две повитухи.

В 1876 г. английский ученый Фрэнсис Гальтон (1822–1911) опубликовал в Лондоне статью о близнецах, в которой поднял важные вопросы, связанные с развитием человека, и попытался ответить на них, используя сравнительный метод изучения близнецов. В то время это было поистине гениальной идеей. С появлением этой статьи началось научное изучение близнецов. Гальтон писал, что он давно искал «новый метод», который

позволил бы правильно оценить влияние наследственности и среды и определить долю их участия в формировании характера и интеллекта человека. Идея Гальтона о сравнении близнецов нашла многих последователей в начале XX века. В начале 20-х годов в Германии началась настоящая волна изучения близнецов. В течение следующих двух десятилетий были опубликованы сотни статей в научных журналах и сборниках, прежде всего в области медицины. Опубликовано 210 медицинских диссертаций, относящихся к 1933–1945 г., среди них более 50 о течении беременности и родов, размерах, массе тела, перинатальной смертности при двойне, 28 – только по таким специальным темам, как форма, пороки развития, болезни зубов и челюсти. Большой популярности исследования близнецов в 20–30-е годы в Германии способствовала серьезная социальная подоплека. Изучение близнецов, построенное исключительно на теории наследственности, оказалось в то время как нельзя более кстати. Оно поощрялось и использовалось реакционными силами общества, связанными с национализмом и фашизмом. После 1945 г. вокруг исследований близнецов в научной литературе Германии наступило относительное затишье. Однако во многих других странах мира этой проблеме по-прежнему уделяется большое внимание. В Дании ведется национальный регистр, который содержит информацию обо всех рожденных двойнях. В Институте Менделя в Риме более 20 лет существует кафедра изучения близнецов, где работал известный исследователь Луиджи Гедца, занимавшийся проблемами созревания и старения организма, а также проблемами наследственных заболеваний. Гедца впервые организовал в Риме в 1974 г. Всемирный конгресс ученых, занимающихся изучением близнецов.



Рис. 1.3. Рисунок Амбруаза Паре, 1530 г.



Рис. 1.4. Рисунок из средневекового манускрипта.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

В настоящее время во многих странах мира активно изучаются следующие аспекты, связанные с рождением и жизнью близнецов: формирование и развитие личности; близнецовый метод в физиологии и антропологии; эмбриология и тератология близнецов; болезни сердца; курение, алкоголизм и наркомания; генетика поведения; значение изучения близнецов для биохимии и фармакогенетики.

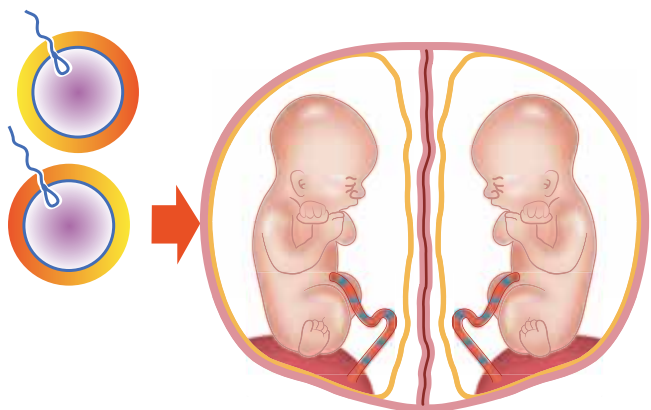
Практически в каждом крупном городе России и в других странах мира существуют клубы и фонды близнецов, ежегодно проводятся крупные фестивали, на которые приезжают близнецы из разных стран мира.

2 Зиготность и хориальность

Беременность двойней может быть монозиготной (генетически идентичной), когда происходит деление оплодотворенной яйцеклетки с образованием двух эмбрионов, и дизиготной, которая возникает в результате оплодотворения двух различных яйцеклеток (рис. 2.1). Около 30% двоен являются монозиготными, причем частота встречаемости монозиготных двоен в разных популяциях остается практически неизменной, что свидетельствует о спорадическом характере этого «феномена природы». Напротив, частота встречаемости дизиготной двойни варьирует в зависимости от возраста матери, расы (наибольшая у женщин негроидной расы, затем у женщин белой расы и наименьшая у женщин монголоидной расы) и количества родов в анамнезе (увеличивается на 2% после 4 родов) [1]. Данные о встречаемости самопроизвольно возникших монозиготных и дизиготных двоен в различных популяциях представлены в таблице 2.1 [2]. Одним из методов оценки фертильности популяции является отношение частоты наступления дизиготных двоен к частоте монозиготных.

У дизиготных близнецов всегда имеются две амниотические и две хориальные оболочки, две плаценты – дихориальный диамниотический тип плацентации (рис. 2.2). У монозиготных близнецов в 15% случаев также могут быть две плаценты и две амниотические оболочки, однако в большинстве

Рис. 2.1. Образование дизиготной двойни (схема).



ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Таблица 2.1. Встречаемость самопроизвольно возникших монозиготных и дизиготных двоен в разных популяциях (данные получены до 1986 г.) [2]

Страна	Монозиготная двойня	Дизиготная двойня	Всего
Нигерия	5,0	49	54
США:			
афроамериканцы	4,7	11,1	15,8
белые	4,2	7,1	11,3
Великобритания	3,5	8,8	12,3
Индия	3,3	8,1	11,4
Япония	3,0	1,3	4,3

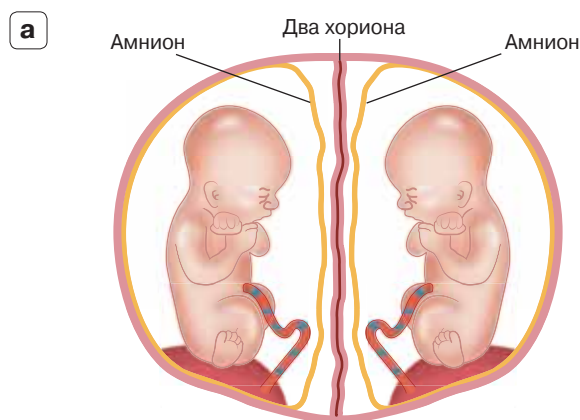


Рис. 2.2. Дихориальная диамниотическая двойня. **а** – схема; **б** – ультразвуковое исследование в 11 нед 2 дня. Режим объемной реконструкции.

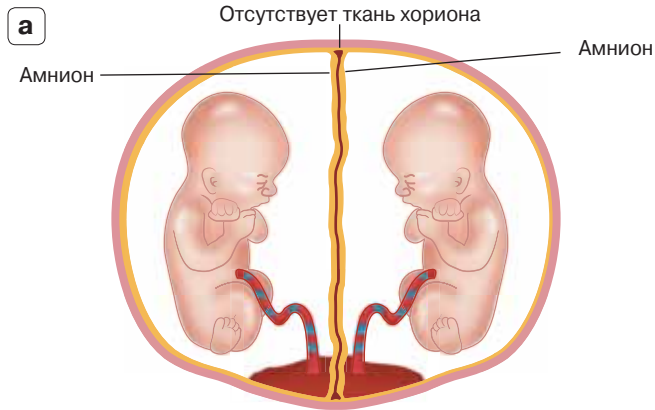


Рис. 2.3. Монохориальная диамниотическая двойня. **а** – схема; **б** – ультразвуковое исследование в 9 нед 6 дней. Режим объемной реконструкции.

случаев они будут иметь лишь одну плаценту и две амниотических оболочки – монохориальный диамниотический тип плацентации (рис. 2.3). В наиболее редком варианте монозиготной двойни (примерно 2% от всех монозиготных двоен) будет иметься одна плацента и один амнион с двумя плодами (монохориальная моноамниотическая двойня) (рис. 2.4). Количество плацент и амниотических оболочек при монозиготной двойне будет зависеть от времени разделения оплодотворенной яйцеклетки в процессе раннего эмбриогенеза (рис. 2.5). Так, при разделении яйцеклетки с 1-х по 3-и сутки после оплодотворения будут формироваться две плаценты и две амниотические оболочки (дихориальная диамниотическая двойня). При разделении оплодотворенной яйцеклетки с 3-х по 9-е сутки образуются одна плацента и две амниотические оболочки (монохориальная диамниотическая двойня). При делении с 9-х по 12-е сутки после оплодотворения будет формироваться одна плацента и одна амниотическая полость,

а

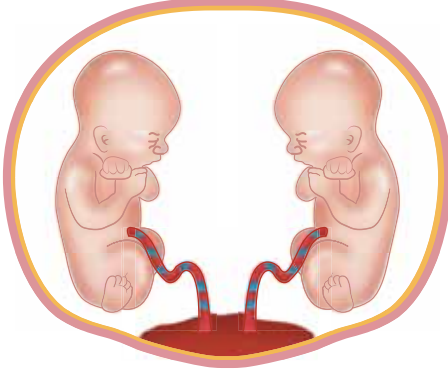


Рис. 2.4. Монохориальная моноамниотическая двойня. **а** – схема; **б** – ультразвуковое исследование в 13 нед 3 дня. Режим объемной реконструкции.

б

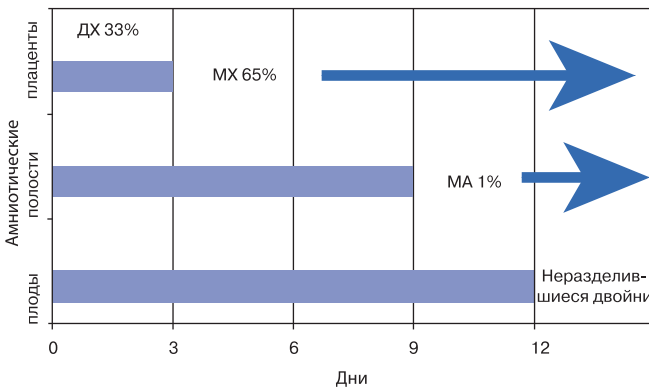
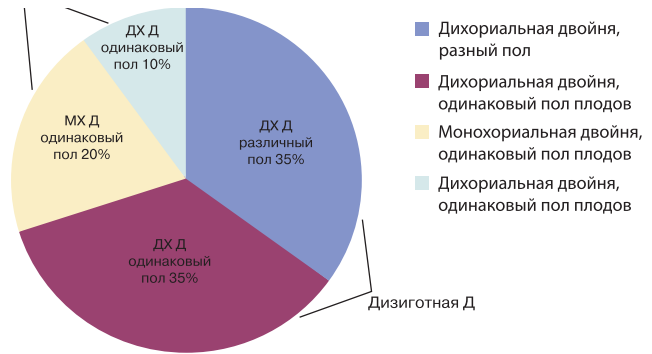


Рис. 2.5. Зависимость хориальности и амниональности от сроков разделения оплодотворенной яйцеклетки. ДХ – дихориальная, МХ – монохориальная, МА – моноамниотическая

Рис. 2.6. Соотношение зиготности, хориальности и пола плода (схема).



содержащая обоих плодов (монохориальная моноамниотическая двойня). Попытка разделения яйцеклетки спустя 12 дней после оплодотворения будет приводить к неполному разделению эмбрионов с образованием неразделившихся (сиамских) близнецов.

Схематическое соотношение зиготности, хориальности и пола плода показано на рис. 2.6.

Применение вспомогательных репродуктивных технологий значительно увеличивает частоту наступления беременности двойней и большим числом плодов [3]. При индукции овуляции частота родов двойней увеличивается примерно в 4 раза (95% доверительный интервал 2–7), а частота родов тройней или большим количеством плодов увеличивается в 72 раза (95% доверительный интервал 26–203) [4]. Процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с подсадкой нескольких эмбрионов еще больше увеличивают риск наступления многоплодной беременности, таким образом, примерно 25% беременностей, наступивших в результате ЭКО, являются многоплодными. Несмотря на то что в большинстве случаев речь идет о дизиготной двойне, применение методов вспомогательной репродукции в 3,8 раза увеличивает частоту наступления монозиготной двойни [5]. Данный феномен не имеет четкого объяснения, однако считается, что применение вспомогательных репродуктивных технологий может приводить к небольшим изменениям в зона pellucida, что способствует делению оплодотворенной яйцеклетки [6]. Таким образом, при выявлении супермногоплодной беременности нельзя полагать, что количество плодов всегда соответствует количеству зигот, так как может иметь место сочетание монозиготной и дизиготной беременности.

Хориальность имеет существенное влияние на прогноз жизни плодов, частоту пороков развития, частоту задержки внутриутробного развития и самопроизвольной гибели одного из плодов, частоту прерывания беременности и самопроизвольных родов. При беременности двойней перинатальная смертность в 6 раз выше, чем тот же показатель при одноплодной беремен-

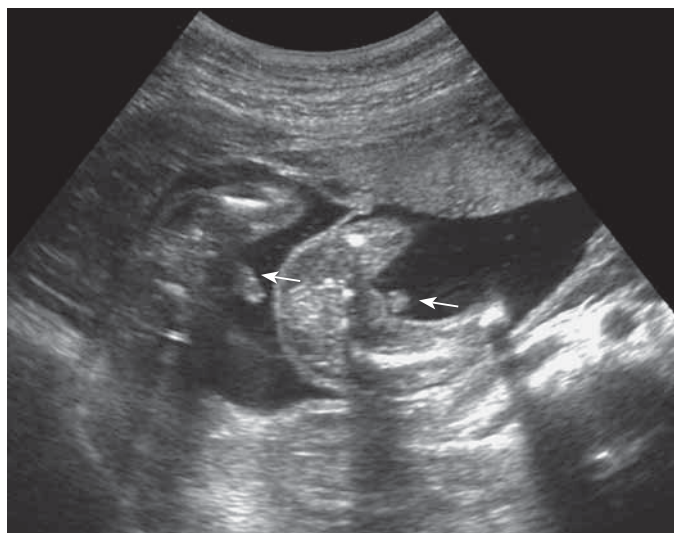


Рис. 2.7. Ультразвуковое исследование в 18 нед при дихориальной двойне. Отчетливо визуализируется мужской пол обоих плодов (указан стрелками).

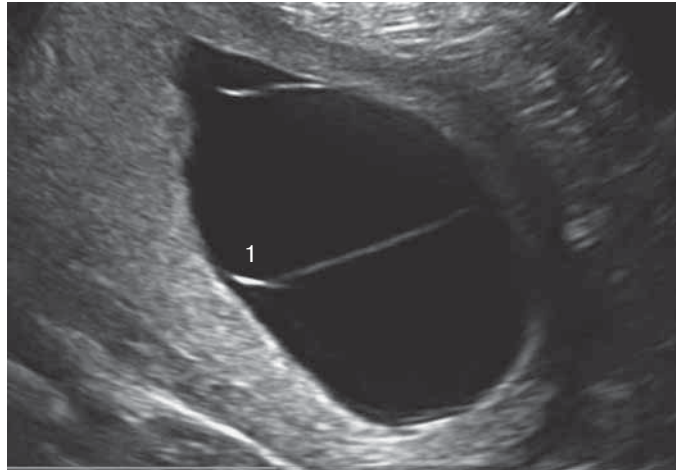
ности [7]. Ретроспективные исследования, при которых зиготность и хориальность определялись при исследовании плаценты после родов, показали, что перинатальная смертность в 3–4 раза выше при монохориальной двойне по сравнению с дихориальной, вне зависимости от зиготности [8, 9]. Преждевременные роды при сроке менее 32 нед развивались у 9,2% женщин при монохориальной двойне и у 5,5% женщин при дихориальной двойне [10]. Частота пороков развития плода при дизиготной двойне не превышает частоту пороков развития при одноплодной беременности, тогда как при монозиготной двойне частота пороков развития в 2–3 раза выше [11, 12].

Пренатально зиготность плодов может быть определена только с помощью анализа ДНК, полученной с помощью инвазивного вмешательства – хорионбиопсии, амниоцентеза или кордоцентеза. Однако определение хориальности может помочь в определении зиготности. Ключевую роль в определении хориальности и амниональности плодов при двойне играет ультразвуковое исследование. Во II триместре беременности визуализация плодов разного пола позволяет сделать заключение о том, что данная двойня является дизиготной и, следовательно, всегда дихориальной. Однако обнаружение плодов одинакового пола (рис. 2.7) не всегда свидетельствует о том, что данная двойня является монозиготной. Более точно установить хориальность плодов можно с помощью ультразвукового исследования плаценты и амниотической перегородки между плодами. При дихориальной двойне перегородка между двумя плодными яйцами состоит из центрального слоя ткани хориона, окруженного с двух сторон амниотическими оболочками обоих плодов, тогда как при монохориальной двойне ткань хориона в перегородке отсутствует. Оптимальным сроком для определения хориальности при ультразвуковом исследовании являются 6–9 нед беременности. При дихориальной двойне будет определяться утолщенная перегородка

Рис. 2.8. Ультразвуковое исследование в 12 нед при дихориальной двойне. 1 – «признак лямбды».



Рис. 2.9. Ультразвуковое исследование в 12 нед при монохориальной диамниотической двойне. 1 – Т-образное прикрепление амниотической оболочки.



между двумя плодными яйцами. Толщина перегородки будет прогрессивно уменьшаться в связи с постепенным исчезновением ткани хориона в перегородке, но в области основания перегородки в I триместре беременности всегда будет определяться участок характерной треугольной формы, представляющий собой ткань хориона («признак лямбды») (рис. 2.8, 2.10). При монохориальной двойне амниотическая перегородка более тонкая и менее эхогенная по сравнению с амниотической перегородкой при дихориальной двойне, а место ее прикрепления к плаценте при ультразвуковом исследовании имеет вид буквы Т (рис. 2.9, 2.10). Оптимальным сроком для выявления наличия или отсутствия «признака лямбды» является срок первого скринингового ультразвукового исследования – 11–14 нед беременности. W. Sepulveda и соавт. [13] провели обследование 368 двоен в сроки 10–14 нед беременности; «признак лямбды» был выявлен у 287 (78%) беременных, и данная беременность была классифицирована как дихориальная диамниотическая

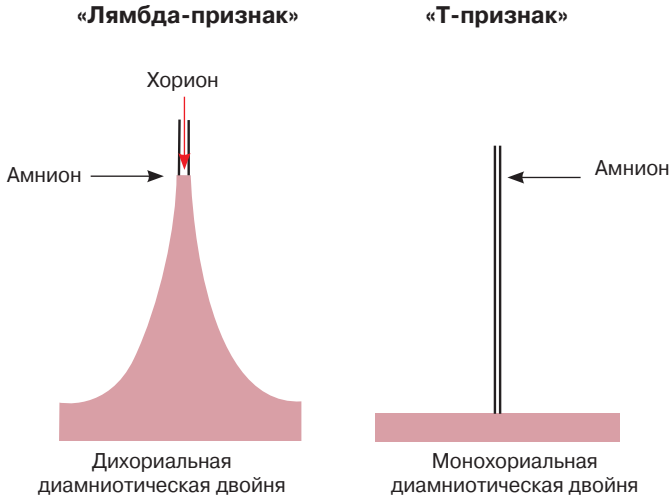


Рис. 2.10. Схематическое изображение «признака лямбды» и «Т-признака» при дихориальной и монохориальной двойне.

двойня. Наличие одной плаценты с Т-образным прикреплением амниотической оболочки выявлено у 81 (22%) двойни, что позволило установить диагноз монохориальной диамниотической двойни. Правильность поставленного ультразвукового диагноза была впоследствии подтверждена при послеродовом обследовании плацент.

С увеличением срока беременности ткань хориона между листками амниотической перегородки подвергается регрессии, поэтому во II триместре установление хориальности с помощью визуализации «признака лямбды» сопряжено с диагностическими трудностями и повышением числа диагностических ошибок. Так, в исследовании W. Sepulveda и соавт. [14] было проведено обследование 154 двоен в сроки с 10-й по 14-ю неделю и затем в 16 и 20 нед беременности. У 101 двойни при обследовании в 10–14 нед был обнаружен «признак лямбды»; при обследовании этих двоен в 16 нед «признак лямбды» выявлялся в 98% случаев, а при обследовании в 20 нед – в 87%. У 53 двоен при обследовании в 10–14 нед «признак лямбды» отсутствовал, и при дальнейших ультразвуковых исследованиях он также не выявлялся. Таким образом, отсутствие «признака лямбды» в 16 нед и более не может достоверно свидетельствовать о наличии монохориальной двойни. Напротив, ни в одном случае при отсутствии «признака лямбды» в 10–14 нед он не появлялся при последующих ультразвуковых исследованиях, поэтому в случае выявления данного признака на любом сроке беременности можно с уверенностью говорить о наличии дихориальной двойни.

Заключение

Установление количества хорионов и амнионов при многоплодной беременности играет важнейшую роль в определении тактики дальнейшего ведения беременности и родов. При выполнении ультразвукового исследования в I триместре беременности установление хориальности и амниональности плодов не вызывает затруднений. Ультразвуковые заключения, не содержащие этой информации, являются недопустимыми и свидетельствуют об отсутствии у врача осведомленности о тактике ведения дихориальной и монохориальной двойни.

Список литературы

1. Nicolaides K. Multiple pregnancy. In: The 11–14 weeks scan; Ed. K.H. Nicolaides. Parthenon Publishing, 1999. P.149.
2. MacGillivray I. Epidemiology of twin pregnancy. Semin. Perinatol. 1986; 10: 4–15.
3. Logerot-Lebrun H., Nicollet B., de Mouzon J. et al. Multiple pregnancy risk factors in medically assisted reproduction. Contracept. Fertil. Sex. 1993; 21: 362–366.
4. Sills E.S., Tucker M.J., Palermo G.O. Assisted reproductive technologies and monozygous twins: implications for future study and clinical practice. Twin Res. 2000; 3: 217–223.
5. Meikle S.F., Peterson H.B. et al. Does assisted hatching pose a risk for monozygotic twinning in pregnancies conceived through in vitro fertilization? Fertil. Steril. 2000; 74: 288–294.
6. Alikani M., Noyes N., Cohen J., Rosenwaks Z. Monozygotic twinning in the human is associated with the zona pellucida architecture. Hum.Reprod. 1994; 9: 1318–1321.
7. Powers W.F., Kiely J.L. The risk confronting twins: a national perspective. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994; 170: 456–461.
8. Derom R., Vlietnick R., Derom C. et al. Perinatal mortality in the East Flanders prospective twin survey. Eur. J. Obstet. Gynecol. 1991; 41: 25–26.
9. Machin G., Bamforth F.F., Innes M., Minichul K. Some perinatal characteristics of monozygotic twins who are dichorionic. Am. J. Med. Genet. 1995; 55: 71–76.
10. Sebire N., Snijders R., Huges K. et al. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1997; 104: 1203–1207.
11. Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans: Ciba Found. Symp. 1991; 162: 282–290.
12. Baldwin V.J. Anomalous development of twins. In: Pathology of Multiple Pregnancy; Ed. V.J. Baldwin. New York: Springer-Verlag, 1994: 169–197.
13. Sepulveda W., Sebire N., Hughes K. et al. The lambda sign at 10–14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. Ultrasound Obstet. Gynecol. 1996; 7: 421–423.
14. Sepulveda W., Sebire N., Huges K. et al. Evolution of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. Obstet. Gynecol. 1997; 89: 439–441.

3 Скрининг и диагностика хромосомной патологии плодов при многоплодной беременности

В целях скрининга и диагностики хромосомной патологии плода при многоплодной беременности предложены различные методы, включая ультразвуковой скрининг в I триместре беременности, биохимический скрининг во II и в I триместре, комбинированный скрининг в I триместре. Также развитие новых технологий позволило ввести в клиническую практику неинвазивный пренатальный тест (НИПТ) на распространенные хромосомные болезни плода, причем ряд лабораторий, выполняющих НИПТ, могут проводить его и при беременности двойней (дихориальной и монохориальной). На сегодняшний день НИПТ на синдром Дауна рассматривается медицинскими научными и профессиональными сообществами как самый высокочувствительный скрининговый тест на синдром Дауна, поэтому в этой главе нами будут рассмотрены особенности НИПТ при двойне.

Пренатальная диагностика хромосомных заболеваний плода при многоплодной беременности имеет некоторые особенности по сравнению с пренатальной диагностикой при одноплодной беременности. Так, при проведении инвазивного вмешательства в целях кариотипирования плодов могут возникать технические трудности, что приведет к получению неоднозначного результата цитогенетического исследования; кроме того, риск прерывания беременности после выполнения инвазивного вмешательства при многоплодной беременности выше, чем при одноплодной. При дискордантности плодов по кариотипу дальнейшая тактика ведения беременности может быть выжидательной, так как значительное количество плодов с хромосомной патологией погибает в пренатальном периоде. Также одним из возможных методов ведения беременности является селективный фетоцид плода с хромосомной патологией, однако в этом случае повышается риск самопроизвольного прерывания беременности и гибели здорового плода. Риск прерывания беременности имеет прямую зависимость от срока, на котором выполнен селективный фетоцид. Селективный фетоцид плода при сроке беременности более 16 нед сопровождается трехкратным увеличением частоты прерывания беременности и преждевременных родов по сравнению с выполнением редукции плода до 16 нед. Также существует обратная зависимость срока беременности при выполнении селективного фетоцида и срока беременности на момент родов [1]. В связи

с этим при многоплодной беременности ранняя диагностика хромосомной патологии имеет особенное значение, позволяя, в случае выявления хромосомного заболевания и проведения селективного фетотида, существенно снизить риск самопроизвольного прерывания беременности, гибели здорового плода и риск связанных с прерыванием беременности последствий для репродуктивной системы женщины.

Скрининг хромосомной патологии плода, основанный на возрасте беременной женщины

При dizygotной двойне возрастной риск наличия у каждого из плодов хромосомной патологии такой же, как и при одноплодной беременности, и поэтому вероятность наличия хромосомной патологии у одного из плодов будет в 2 раза выше, чем при одноплодной беременности. Кроме того, частота встречаемости dizygotной двойни увеличивается с возрастом беременной женщины, поэтому количество плодов с хромосомной патологией при двойне будет выше, чем при одноплодной беременности. При монохориальной двойне риск наличия у обоих плодов хромосомной патологии такой же, как и при одноплодной беременности, так как оба плода произошли в результате деления одной оплодотворенной яйцеклетки. В большинстве случаев хромосомная патология будет выявляться у обоих плодов, однако в литературе описаны казуистические случаи, когда при монозиготной двойне плоды были дискордантны по кариотипу, чаще всего один плод имел синдром Тернера, а второй имел нормальный мужской или женский кариотип и, как правило, некоторое количество клеток с мозаичным кариотипом [2, 3]. Данные особенности необходимо учитывать при проведении первичного консультирования семейной пары. При монохориальной двойне при консультировании семейной пары отмечается, что риск хромосомной патологии у плодов не отличается от риска при одноплодной беременности, и оба плода будут иметь одинаковый хромосомный набор. Описанные выше казуистические случаи дискордантности монозиготной двойни по хромосомному набору встречаются редко, поэтому при расчете риска и консультировании эти данные не учитываются. Однако при проведении инвазивной диагностики при монохориальной двойне рекомендуется получать плодный материал от обоих плодов [4]. При консультировании семейной пары при дихориальной двойне отмечается, что вероятность наличия у одного из плодов хромосомной патологии в 2 раза выше, чем при одноплодной беременности, тогда как вероятность наличия хромосомного заболевания у обоих плодов крайне мала и может быть рассчитана путем умножения значений риска для каждого плода. Например, если возрастной риск наличия у плода трисомии 21 при одноплодной беременности составляет 1 на 100, то при дихориальной двойне риск наличия трисомии 21 у одного из плодов будет равен 1 на 50 ($1/100 + 1/100$), тогда как у обоих плодов он составит 1 на 10 000 ($1/100 \cdot 1/100$). Данный расчет является упрощен-

ным, так как 10% дихориальных двоен являются монозиготными, и у них риск наличия хромосомной патологии плода соответствует значениям для одноплодной беременности. Однако в пренатальном периоде без проведения инвазивных методов диагностики невозможно установить, является ли дихориальная двойня монозиготной, поэтому в целях упрощения расчетов риска решено не принимать во внимание эти 10% и считать, что все дихориальные беременности являются дизиготными. При консультировании семейной пары по поводу заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования необходимо отметить, что риск передачи заболевания одному из плодов при дизиготной двойне достигает 1:16 [5].

В некоторых странах скрининг, основанный на возрасте беременной женщины, до сих пор является основным видом пренатального скрининга, и всем женщинам при значении риска больше чем 1 на 250 (старше 35 лет) предлагается выполнение инвазивной пренатальной диагностики. Если использовать такой же подход при дихориальной двойне, то в этом случае инвазивную пренатальную диагностику необходимо будет предлагать женщинам в возрасте 32 лет и старше, так как риск рождения ребенка с трисомией 21 в 32 года составляет 1 на 455, а при дихориальной двойне $1/455 + 1/455$, или 1 на 227, соответственно [6]. Естественно, данный подход к формированию группы риска является устаревшим, так как в связи с повышением среднего возраста женщины на момент наступления беременности значительное число женщин будет попадать в группу риска, что будет приводить к необоснованному росту количества инвазивных процедур и связанному с ними увеличению количества осложнений течения беременности. Поэтому скрининг хромосомной патологии плода, основанный на возрасте беременной женщины, следует использовать только в условиях отсутствия или ограниченного доступа к качественному ультразвуковому и биохимическому скринингам.

Консультирование пациентов при тройне или большем количестве плодов достаточно затруднено. Расчет риска наличия у плодов хромосомной патологии рекомендуется производить путем умножения риска для плода при одноплодной беременности на количество плодов [5]. При данном расчете предполагается, что все плоды произошли из разных яйцеклеток. Однако известно, что при применении вспомогательных репродуктивных технологий частота монозиготных двоен увеличивается, так что в большинстве случаев при тройне или большем количестве плодов данный метод расчета риска неточен.

Биохимический скрининг хромосомной патологии плода во II триместре беременности

Клинические данные, позволяющие оценить закономерности распределения концентрации сывороточных маркеров при многоплодной беременности, носят ограниченный характер. В связи с этим интерпретация

полученных при проведении биохимического скрининга результатов может быть затруднена. Установлено, что при беременности двойней средние уровни концентраций альфа-фетопротеина (АФП), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и ингибина А в сыворотке крови беременной женщины примерно в 2 раза выше, чем при одноплодной беременности. Известно, что при одноплодной беременности полученные концентрации сывороточных белков необходимо корректировать с учетом веса матери, ее расовой принадлежности, курения и применения вспомогательных репродуктивных технологий. Однако в настоящее время остается невыясненным, как вышеперечисленные факторы будут влиять на значения, полученные при проведении биохимического скрининга при многоплодной беременности. Логично предположить, что при дискордантности плодов по хромосомной патологии изменения концентрации сывороточных маркеров будут нивелироваться благодаря нормальным значениям маркеров у одного из плодов. Все вышеперечисленные особенности будут снижать эффективность биохимического скрининга при многоплодной беременности.

При создании математической модели расчета риска хромосомной патологии плода с учетом повышенной концентрации сывороточных маркеров при беременности двойней было показано, что при частоте ложноположительных результатов 5% эффективность биохимического скрининга хромосомной патологии плода не превышает 45% [7].

В одном из самых крупных исследований, посвященных оценке эффективности биохимического скрининга во II триместре беременности, было проведено обследование 3292 двоен [8]. В 4 случаях оба плода имели синдром Дауна, в 7 случаях один плод из двойни имел синдром Дауна. Медианы АФП при дихориальной и монохориальной двойне не имели отличий, тогда как медианы свободной β -субъединицы ХГЧ были выше при монохориальной двойне. Частота выявления синдрома Дауна и частота ложноположительных результатов составила 54,5 и 7,75% соответственно при использовании медиан АФП и ХГЧ с учетом хориальности. Авторами был сделан вывод, что биохимический скрининг при многоплодной беременности более эффективен, чем скрининг по возрасту беременной женщины, однако недостаточно эффективен для применения в общей популяции.

Даже если эффективность биохимического скрининга хромосомной патологии плода при двойне будет доказана при проведении проспективных исследований, остаются нерешенными клинические проблемы, связанные с выполнением данного скрининга. Во-первых, частота ложноположительных результатов теста должна быть достаточно низкой, так как проведение инвазивной пренатальной диагностики при многоплодной беременности связано с повышенным риском прерывания беременности. Во-вторых, при получении положительного результата биохимического скрининга остается неизвестным, у кого из двух плодов имеется повышенный риск, соответственно требуется выполнение инвазивной пренатальной диагностики обоим плодам, что повышает связанный с процедурой риск прерывания беременности. В-третьих, при дискордантности плодов по хромосомной

патологии проведение селективного фетоцида будет выполняться во II триместре беременности, что связано с более высоким риском осложнений по сравнению с выполнением селективной редукции в I триместре.

Биохимический скрининг хромосомной патологии плода при многоплодной беременности подвергается определенной критике, так как в основе его лежит упрощенное математическое допущение, что АФП и ХГЧ синтезируются в равной степени обоими плодово-плацентарными системами, тогда как в реальности могут иметь место определенные различия [9, 10]. Кроме того, данные исследований показывают, что концентрация сывороточных маркеров при двойне значительно изменяется в зависимости от расовой принадлежности и применения методов вспомогательной репродукции [11, 12]. В связи со значительным разбросом данных, а также большим количеством факторов, влияющих на концентрацию сывороточных маркеров, в рутинной практике многих центров Западной Европы и Америки данный метод скрининга при многоплодной беременности не применяется. Также данный метод однозначно не рекомендуется при беременности тройней, так как клинические исследования по распределению концентрации сывороточных белков при трихориальной триамниотической тройне или дихориальной триамниотической тройне отсутствуют.

Ультразвуковой скрининг хромосомной патологии плода в I триместре беременности

Как и при одноплодной беременности, при многоплодии оптимальным сроком для осуществления ультразвукового скрининга с измерением толщины воротникового пространства (ТВП) является срок 11–13 нед 6 дней. При дихориальной беременности эффективность выявления хромосомной патологии при увеличении ТВП плода составляет 75–80% при частоте ложноположительных результатов 5%, что соответствует эффективности данного скрининга при одноплодной беременности [13, 14].

В отличие от биохимического скрининга, на значение ТВП не влияют такие показатели, как применение вспомогательных репродуктивных технологий, курение и количество плодов. При тройне или большем количестве плодов ТВП можно измерить так же точно и аккуратно, как и при одноплодной беременности.

Индивидуальный риск наличия трисомии 21 рассчитывается для каждого плода отдельно, при этом учитывается возраст беременной женщины и значение ТВП плода. Таким образом, в 11–13 нед 6 дней беременности возможно проведение эффективного скрининга и диагностики хромосомной патологии плода, что позволяет в наиболее безопасные сроки беременности выполнить селективную редукцию плода при наличии у него хромосомной патологии. Преимущество ультразвукового скрининга с измерением ТВП плода состоит в том, что при дискордантности плодов по хромосомной патологии и выполнении селективной редукции наличие



Рис. 3.1. Ультразвуковое сканирование монохориальной диамниотической двойни с увеличением ТВП у обоих плодов в 11 нед беременности. При проведении пренатального кариотипирования у обоих плодов выявлен синдром Дауна. 1 – сагиттальное сечение первого плода; 2 – поперечное сечение туловища второго плода.

увеличенного ТВП позволяет с уверенностью отличить плод с патологическим кариотипом от здорового плода.

При монохориальной двойне частота ложноположительных результатов ультразвукового скрининга хромосомной патологии плода в I триместре беременности несколько выше, чем при дихориальной двойне, и составляет около 8%, так как увеличение ТВП является не только маркером хромосомной патологии, но и признаком ранней манифестации фето-фетального трансфузионного синдрома, особенно если ТВП увеличено только у одного из плодов. Увеличение ТВП у обоих плодов при монохориальной двойне с высокой вероятностью свидетельствует о наличии у них хромосомной патологии (рис. 3.1). Риск наличия трисомии 21 рассчитывается для каждого плода с учетом возраста беременной женщины и значения ТВП плода, индивидуальным значением риска для беременной женщины является среднее значение двух рисков.

Сравнение эффективности ультразвукового скрининга в I триместре беременности и тройного биохимического теста во II триместре беременности при двойне показало, что частота ложноположительных результатов теста была существенно ниже при измерении ТВП (5%) по сравнению с измерением концентрации сывороточных белков (15%). В контрольной группе, состоящей из 120 одноплодных беременностей, частота ложноположительных результатов при измерении ТВП также была ниже по сравнению с измерением концентрации сывороточных белков (2,5 и 6,5% соответственно). Высокая частота ложноположительных результатов биохимического скрининга привела к тому, что у 18,3% двоен был выполнен диагностический амниоцентез, тогда как в контрольной группе амниоцентез был выполнен в 7,5% случаев. Исследователями был сделан вывод, что выполнение биохимического скрининга при многоплодной беременности приводит к увеличению частоты ложноположительных результатов теста, количества инвазивных процедур и связанного с их выполнением риска

прерывания беременности. По мнению исследователей, оптимальным методом скрининга хромосомной патологии плода при многоплодной беременности является измерение ТВП в I триместре беременности [15].

Оценка дополнительных ультразвуковых маркеров хромосомной патологии плода (визуализация носовой кости, кровотоков в венозном протоке и через трикуспидальный клапан сердца плода) способна еще больше увеличить эффективность ультразвукового скрининга в I триместре беременности [16]. При этом методология оценки всех вышеперечисленных маркеров не зависит от количества плодов и типа хориальности. Однако исследования показали, что получение корректного ультразвукового сечения, необходимого для оценки данных маркеров, может представлять определенные сложности при многоплодной беременности, так как плоды могут занимать в матке положение, менее удобное для ультразвукового исследования, что требует большого опыта от специалиста, выполняющего данное исследование [17].

В связи с этим в настоящее время в Российской Федерации на первом уровне проведения ультразвукового скрининга рекомендуется оценивать только ТВП, а дополнительные маркеры (носовую кость, кровотоков в венозном протоке и через трикуспидальный клапан сердца) оценивать на втором экспертном уровне ультразвуковой диагностики специалистами, имеющими соответствующую квалификацию и действующие сертификаты Fetal Medicine Foundation (FMF, Фонда медицины плода). На второй экспертный уровень ультразвуковой диагностики должны направляться пациентки, имеющие высокий риск хромосомной патологии плода по данным комбинированного скрининга в 11–13 нед. Такой подход позволит уточнить величину риска, оценив дополнительные ультразвуковые маркеры в рамках верификации данных первого ультразвукового исследования, что в свою очередь приведет к уменьшению группы риска и снижению количества инвазивных процедур [18].

Нами был проведен анализ эффективности ультразвукового скрининга в 11–13 нед у пациенток с многоплодной беременностью за период работы Центра медицины плода с 2011 по 2019 г. Всего нами было обследовано 1233 пациентки с многоплодной беременностью и различными типами плацентации (956 – дихориальные диамниотические двойни, 209 – монохориальные диамниотические двойни, 7 – монохориальные моноамниотические двойни, 25 – трихориальные триамниотические тройни, 24 – дихориальные триамниотические тройни, 1 – дихориальная диамниотическая тройня, 9 – четыреххориальная четырехамниотическая четверня, 1 – трихориальная четырехамниотическая четверня, 1 – пятихориальная пятерня). Из данного количества обследованных в группу риска по наличию у одного из плодов трисомии 21 (индивидуальный риск трисомии 21 более 1:100, расчет по алгоритму FMF) вошла 21 пациентка. При высоком риске наличия трисомии 21 у одного плода из монохориальной пары окончательное решение о необходимости проведения инвазивной пренатальной диагностики корректировалось с учетом риска трисомии 21 у второго плода из данной пары. При

низком риске трисомии 21 у второго плода в монохориальной паре высокое значение риска у первого плода не рассматривалось как показание к пренатальному кариотипированию, так как маркеры, входящие в расчет риска хромосомной патологии в 11–13 нед, могут свидетельствовать о ранней манифестации фето-фетального трансфузионного синдрома. Таким образом, после коррекции расчета риска для плодов с монохориальной двойней инвазивная пренатальная диагностика была рекомендована 15 пациенткам в этой группе. Четыре пациентки решили воздержаться от проведения инвазивной пренатальной диагностики с целью сохранения всей беременности; у 2 из 4 пациенток родились дети с трисомией 21, у одной – ребенок с выраженной задержкой роста и фенотипическими проявлениями синдрома Эдвардса, умерший на 2-е сутки после родов, у одной пациентки родилось двое детей без хромосомных заболеваний. Одна пациентка, попавшая в группу риска, имела четыреххориальную четверню и планировала проведение редукции 2 плодов из 4, в связи с чем была проведена редукция плода с высоким риском трисомии 21 без предварительного кариотипирования. Инвазивная пренатальная диагностика выполнялась 10 пациенткам, в этой группе было выявлено 5 плодов с трисомией 21, 1 плод с трисомией 18 и 1 плод с триплоидией, у 3 плодов получен нормальный кариотип.

В группу риска по наличию у одного из плодов трисомии 18/трисомии 13 (индивидуальный риск трисомии 18 или трисомии 13 более 1:100) вошло 18 пациенток, из них 14 уже входили в группу риска по трисомии 21. При высоком риске наличия у плода трисомии 18 или трисомии 13 окончательное решение о необходимости проведения инвазивной пренатальной диагностики корректировалось с учетом наличия или отсутствия у плода крупных пороков развития, характерных для этих хромосомных болезней. При отсутствии пороков развития у плода данные расчета риска по трисомии 18 и трисомии 13 не принимались во внимание. Таким образом, в скорректированную группу риска по наличию у плода трисомии 18 или трисомии 13 вошло

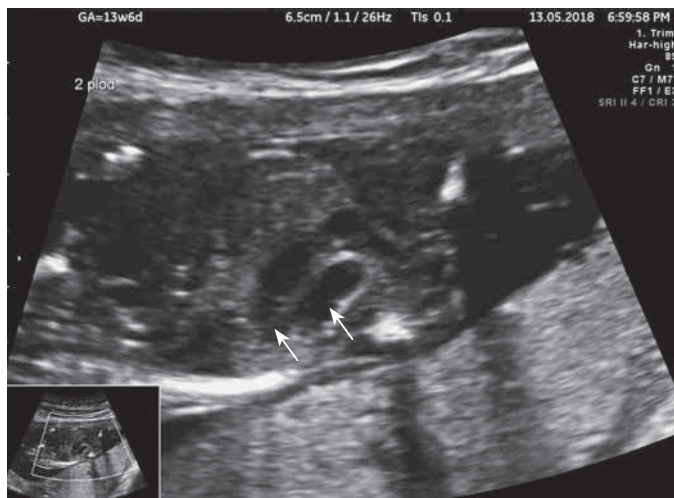


Рис. 3.2. Дихориальная диамниотическая двойня, срок беременности 13 нед 6 дней. Стрелки указывают на расширенную петлю кишечника второго плода. У плода выявлена мозаичная форма трисомии 12 пары хромосом.

3 пациентки. Двум пациенткам была выполнена инвазивная пренатальная диагностика, был выявлен один плод с трисомией 13 и один плод с нормальным кариотипом. Одна пациентка из этой группы решила не проводить инвазивную пренатальную диагностику, беременность у нее закончилась рождением двух детей с нормальным кариотипом в 38 нед беременности.

У одной пациентки, не вошедшей в группу риска по алгоритму расчета FMF, инвазивная пренатальная диагностика была выполнена в связи с обнаружением у плода множественных пороков развития (рис. 3.2–3.4). У плода была выявлена мозаичная форма трисомии 12 пары хромосом (около 60% клеток имели патологический кариотип). У одной пациентки с дихориальной диамниотической двойней ни один из плодов не имел каких-либо пороков

Рис. 3.3. То же наблюдение. Определяется выраженный кифосколиоз на уровне XII грудного – I поясничного позвонков.

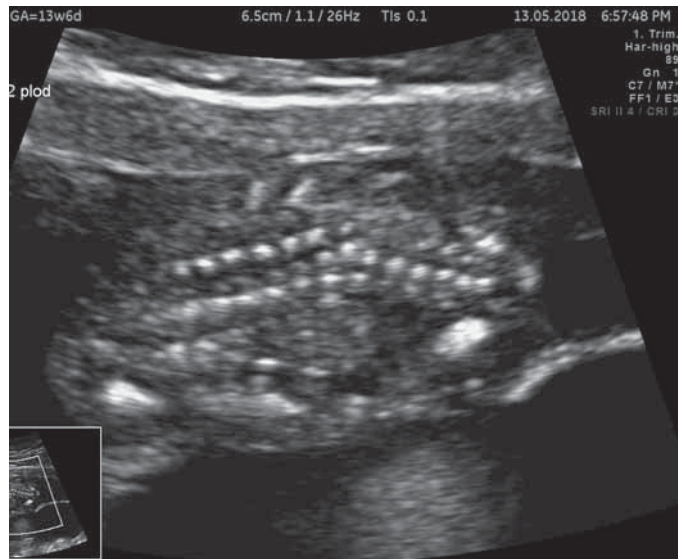


Рис. 3.4. То же наблюдение. Стрелка указывает на кисту пуповины, сопоставимую по размерам с головой плода.



развития или ультразвуковых маркеров хромосомной патологии, однако при проведении НИПТ было получено заключение о высоком риске трисомии 21 у одного из плодов. Была выполнена инвазивная пренатальная диагностика с получением ворсин хорионов у обоих плодов, у одного из них выявлена трисомия 21, кариотип другого плода был нормальным.

Таким образом, из всех обследованных многоплодных беременностей в группу риска вошло 20 пациенток с различными показаниями к инвазивной пренатальной диагностике, 14 из которых выполнили пренатальное кариотипирование. Пренатально было выявлено 10 плодов с патологическим кариотипом, постнатально – 2 ребенка с патологическим кариотипом. У 9 пациенток при патологическом кариотипе одного из плодов была выполнена селективная редукция данного плода. У пациентки с триплоидией одного из плодов произошла самопроизвольная гибель этого плода в 14 нед беременности.

У пациенток, не вошедших в группу высокого риска по наличию у одного из плодов хромосомной патологии по результатам скрининга в 11–13 нед, не было зарегистрировано случаев рождения детей с патологическим кариотипом.

Комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии плода в I триместре беременности

При нормальном кариотипе плодов при двойне медиана концентрации PAPP-A и β -ХГЧ будет составлять около 2 МоМ (значения МоМ, полученные для одноплодной беременности). При трисомии 21 у одного из плодов при двойне медианы β -ХГЧ будут выше, а медианы PAPP-A – ниже, чем при нормальном кариотипе обоих плодов. При частоте ложноположительных результатов 10% (5% для каждого плода) комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии плода в I триместре беременности позволяет выявить 85–90% плодов с трисомией 21 [19].

В исследовании К. Spencer и соавт. [20] проводилось сравнение эффективности комбинированного ультразвукового и биохимического скрининга при двойне и одноплодной беременности. Было обследовано 159 двоен и 3466 одноплодных беременностей в I триместре. С помощью математического моделирования авторы показали, что при двойне использование только биохимического скрининга приведет к выявлению 52% плодов с хромосомной патологией при частоте ложноположительных результатов 5%. При измерении ТВП в дополнение к биохимическому скринингу для той же частоты ложноположительных результатов (5%) частота выявления болезни Дауна составит 80%. Было отмечено, что хориальность плодов при двойне оказывает влияние на концентрацию PAPP-A и β -ХГЧ в сыворотке крови женщины в I триместре беременности и должна учитываться при оценке риска хромосомной патологии [21, 22]. Поскольку большое количество двоен получено с помощью применения вспомогательных репродук-

Таблица 3.1. Частота выявления плодов с трисомией 21 при частоте ложноположительных результатов 5%* (Cavoretto P. и соавт. [25])

Беременность	Толщина воротникового пространства, %	Комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг, % †
Монохориальная двойня ††	73	84
Дихориальная двойня	68	70
Все двойни	69	72
Одноплодная беременность	73	85

* Все тесты учитывают возрастной риск беременной женщины.

† ТВП, PAPP-A, β -ХГЧ в 10–13 нед беременности.

†† Основано на допущении, что 17% всех беременностей являются монохориальными.

тивных технологий, необходимо обязательно указывать информацию о способе наступления беременности (ЭКО, ЭКО/ИКСИ), так как было показано, что при беременности, наступившей в результате ЭКО/ИКСИ, имеет место небольшое, но статистически значимое увеличение уровня β -ХГЧ по сравнению с беременностями, наступившими естественным путем, а также статистически значимое уменьшение уровня PAPP-A [23].

При беременности тройней или большим количеством плодов комбинированный скрининг не используется в связи с отсутствием четких нормативов концентрации биохимических маркеров. В этих ситуациях расчет риска хромосомной патологии основан только на оценке ультразвуковых маркеров [22].

В ситуациях, где имела место антенатальная гибель плода в I триместре беременности или неразвивающаяся беременность в одном из плодных яиц (синдром «исчезающего близнеца»), концентрация PAPP-A и β -ХГЧ может значительно варьировать, так как продукция сывороточных белков в хорионе продолжается некоторое время после гибели эмбриона. В связи с этим рекомендуется оценивать уровни PAPP-A и β -ХГЧ в крови беременной женщины только если между предполагаемым сроком гибели эмбриона и проведением биохимического скрининга прошло не менее 4 нед [24].

В табл. 3.1 представлена расчетная частота выявления плодов с трисомией 21 с помощью различных скрининговых тестов при монохориальной и дихориальной двойне, а также при одноплодной беременности [25].

Представляется, что комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии плода в I триместре беременности при двойне может быть столь же эффективным, как и при одноплодной беременности. Так же как и при биохимическом скрининге во II триместре, по отношению к биохимическому скринингу в I триместре существует определенный критицизм, так как при дискордантности плодов по хромосомной патологии изменения концентрации сывороточных маркеров будут нивелироваться благодаря нормальным значениям маркеров у одного из плодов.

Неинвазивный пренатальный тест на распространенные хромосомные болезни при многоплодной беременности

В настоящее время НИПТ является одним из самых высокочувствительных скрининговых тестов. Его эффективность, по данным разных авторов, достигает 99,9% для трисомии 21 и 98% для трисомии 18 и 13 [26]. С 2017 г. данный тест стал основным скрининговым тестом на трисомию 21 в ряде зарубежных стран, полностью заменив собой комбинированный скрининг хромосомной патологии в 11–13 нед. В задачи данной книги не входит сравнение преимуществ и недостатков обоих скрининговых стратегий, однако необходимо признать, что востребованность НИПТ в последние годы существенно возросла как среди медицинских профессионалов, так и среди пациентов. В связи с этим при консультировании пациентки перед проведением НИПТ необходимо предоставить ей необходимую информацию об ограничениях этого теста при многоплодной беременности. Во-первых, не все лаборатории, выполняющие НИПТ, могут проводить данный анализ при беременности дихориальной или монохориальной двойней. При беременности тройней и большим количеством плодов данный тест не проводится. Также данный тест технически неисполним, если беременность двойней была получена с использованием донорских яйцеклеток или вынашивается суррогатной матерью.

По данным ряда исследований, при беременности двойней НИПТ имеет крайне высокое предсказательное значение положительного результата и крайне низкое число ложноотрицательных результатов, что позволяет использовать этот метод в качестве альтернативы комбинированного скрининга в 11–13 нед [27, 28]. Однако авторы этих исследований указывают, что примерно в 2% случаев результат НИПТ не мог быть получен, что требовало повторного взятия крови или выбора другого метода скрининга.

Также результат НИПТ может интерпретироваться превратно в случае антенатальной гибели одного из плодов или при синдроме «исчезающего близнеца», поэтому Комитет по скринингу хромосомной патологии при Международном обществе врачей пренатальной диагностики (ISPD) в своих рекомендациях советует относиться к результатам НИПТ с определенной осторожностью [22].

Последний систематический обзор публикаций, посвященных эффективности НИПТ, показал высокую частоту выявления трисомии 21 у одного из плодов при двойне (100%, 95% CI, 95,2–100%) при отсутствии ложноположительных результатов теста (95% CI, 0,0–0,003%), однако в выводах авторы указывают на недостаточно большое количество пациентов, участвовавших в каждом из исследований, вошедших в данный метаанализ (24 двойни с трисомией 21 у одного из плодов и 1111 двоен с нормальным кариотипом у обоих плодов) [26].

Существенным недостатком НИПТ при беременности двойней является тот факт, что при получении результата НИПТ с высоким риском трисомии 21 или другого хромосомного заболевания у одного из плодов необходимо будет выполнять инвазивную пренатальную диагностику обоим плодам, так как с помощью НИПТ невозможно установить, какой именно плод имеет патологический кариотип. Данное обстоятельство необходимо учитывать при проведении пренатального консультирования пациентки.

Инвазивная пренатальная диагностика хромосомной патологии плода при многоплодной беременности

При увеличении риска хромосомной патологии плода для установления окончательного диагноза необходимо проведение инвазивной пренатальной диагностики. При этом необходимо убедиться, что плодный материал был взят от обоих плодов и не произошло контаминации образца материала от одного плода материалом от другого плода.

Консультирование семейной пары перед проведением инвазивной пренатальной диагностики должно включать в себя несколько аспектов. Семья должна получить информацию относительно связанного с проведением процедуры риска прерывания беременности, вероятности получения патологического кариотипа и вариантов ведения беременности при выявлении патологического кариотипа у одного из плодов. Говоря о связанном с проведением процедуры риске прерывания беременности, необходимо отметить, что существует также риск самопроизвольного прерывания беременности, который в I триместре беременности несколько выше, чем во II триместре. Варианты ведения беременности при выявлении патологического кариотипа у одного из плодов включают продолжение беременности, прерывание беременности и выполнение селективного фетоцида плода с патологическим кариотипом. Метод выполнения селективного фетоцида будет зависеть от хориальности плодов. Подробнее о методах селективного фетоцида можно прочесть в главе 6 «Селективный фетоцид при многоплодной беременности».

Амниоцентез

Одним из наиболее оптимальных методов проведения инвазивной пренатальной диагностики хромосомной патологии плодов при двойне при сроке 16–20 нед является амниоцентез [5]. Выполнение амниоцентеза в более ранние сроки (до 14 нед) не рекомендуется, так как было показано, что при этом увеличивается риск прерывания беременности, самопроизвольного излития околоплодных вод и развития эквинорварусной деформации стоп плода [29].

Впервые диагностический амниоцентез при многоплодной беременности был выполнен в 1980 г. [30]. Под ультразвуковым контролем в амниоти-

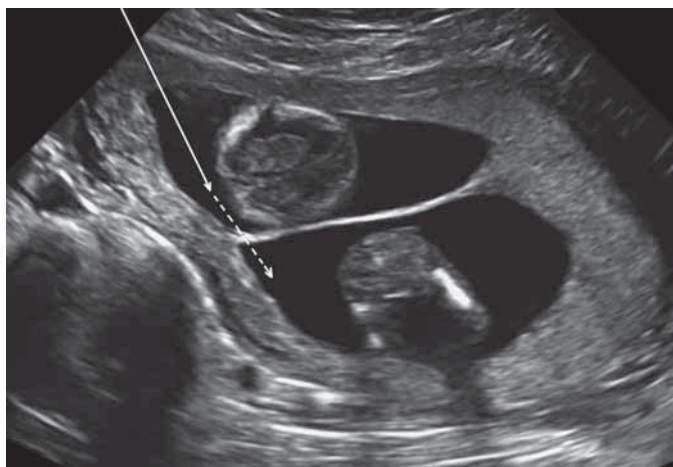


Рис. 3.5. Принцип выполнения амниоцентеза обоих плодов при единственной пункции матки.

ческую полость одного из плодов была введена игла для спинальных инъекций. После аспирации околоплодных вод в амниотическую полость был введен краситель (индигокармин), затем игла была извлечена. В амниотическую полость второго плода была введена другая игла, с помощью которой аспирированы околоплодные воды без красителя, что свидетельствовало о получении материала от обоих плодов без контаминации. Данная методика выполнения амниоцентеза была рекомендована для использования как при дихориальной, так и при монохориальной двойне, а также при тройнях или беременностях с большим количеством плодов. Обязательным условием для проведения инвазивной пренатальной диагностики при многоплодной беременности является составление схемы расположения плодов и плацент в матке на момент выполнения вмешательства. Данная схема позволяет избежать ошибки при получении патологического кариотипа у одного из плодов и решении вопроса о выполнении селективного фетоцида.

Маркирование амниотической жидкости с помощью красителя помогает избежать контаминации образцов, однако применение некоторых красителей сопровождается токсическим воздействием на органы плода. Например, введение в амниотическую полость метиленового синего может привести к гемолизу у плода и обструкции тонкой и подвздошной кишки [31–34]. Применение индигокармина не сопровождалось каким-либо токсическим действием на органы плода [35].

Существуют альтернативные методики получения амниотических вод у обоих плодов без использования красителей. В методике, описанной N. Sebire и соавт. [36], у 176 двоен забор околоплодных вод от обоих плодов осуществляется при единственной пункции матки. После аспирации околоплодных вод от одного из плодов в иглу вставлялся мандрен, и затем игла проводилась через амниотическую перегородку в амниотическую полость второго плода (рис. 3.5). При аспирации околоплодных вод от второго плода авторы рекомендуют сначала извлекать 1 мл вод, а затем, после смены шприца, аспирировать воды непосредственно для исследования. Это

позволяет минимизировать вероятность контаминации образца околоплодных вод от второго плода водами первого плода.

В исследованиях, проведенных в 80-х годах прошлого века, было показано, что частота прерывания беременности после выполнения амниоцентеза при двойне значительно выше, чем при одноплодной беременности [37–39]. Однако в этих исследованиях не было показано, связана ли повышенная частота прерывания беременности с проведением амниоцентеза или с наличием многоплодной беременности как таковой. В исследовании случай-контроль, проведенном A. Ghidini и соавт. [40], было показано, что частота прерывания беременности при двойне без проведения амниоцентеза достоверно не отличалась от таковой после проведения амниоцентеза (2,8 и 3% соответственно). Авторами был сделан вывод, что проведение амниоцентеза во II триместре беременности при двойне не сопровождается значимым повышением риска прерывания беременности, а связанный с проведением процедуры риск одинаков при одноплодной беременности и при двойне.

В дальнейшем было проведено более крупное исследование, включавшее в себя 476 двоен, которым был проведен амниоцентез, и 477 двоен, амниоцентез которым не выполнялся. Данные этого исследования показали, что у тех двоен, которым проводился амниоцентез, через 4 нед после его проведения частота прерывания беременности была существенно выше, чем в группе двоен, которым амниоцентез не выполнялся (2,7 и 0,6% соответственно) [41]. В другом исследовании [42] проводилось сравнение частоты прерывания беременности у 175 двоен, которым выполнялся амниоцентез, и у 300 двоен контрольной группы, которым амниоцентез не выполнялся. Было показано, что частота прерывания беременности в сроках с 18-й по 24-ю неделю в группе двоен, которым выполнялся амниоцентез, достигала 3,87%, тогда как в контрольной группе тот же показатель составил 2,39%. Хотя в обеих группах частота прерывания беременности не имела достоверных различий, авторами был сделан вывод, что выполнение амниоцентеза при двойне приводит к небольшому повышению риска прерывания беременности.

Все вышеперечисленные данные показывают, что амниоцентез при двойне является относительно безопасной и надежной диагностической процедурой. При его выполнении необходимо пунктировать обе амниотические полости вне зависимости от хориальности данной беременности.

Хорионбиопсия

Хорионбиопсия является безопасной процедурой для получения плодного материала в I триместре беременности. Преимуществом хорионбиопсии по сравнению с амниоцентезом является получение результатов в более короткие сроки, что позволяет выполнить селективный фетоцид в наиболее безопасные сроки беременности [9]. Так же как и при амниоцентезе, при хорионбиопсии необходимо составить схему расположения плодов и хорионов в матке на момент выполнения вмешательства, что позволит избежать

ошибок при получении патологического кариотипа у одного из плодов и решении вопроса о выполнении селективного фетоцида [43].

При многоплодной беременности выполнение хорионбиопсии является технически более сложной процедурой, чем амниоцентез во II триместре беременности. В отличие от амниоцентеза с введением маркирующего красителя, при хорионбиопсии невозможно определить, из какого хориона взяты ворсины, поэтому оператор должен иметь достаточный опыт, чтобы правильно выбрать место вкола и обеспечить забор материала из обоих хорионов [5].

В исследованиях, проведенных в 90-е годы прошлого века, было показано, что контаминация одного из образцов ворсинами хориона другого плода встречается в 4% случаев [44, 45]. Однако дальнейшие исследования показали, что контаминация образцов встречается значительно реже [46, 47].

В исследовании К. De Cattle и соавт. [46] хорионбиопсия была выполнена у 262 двоен, и у 99% плодов контаминации образцов не отмечалось. В двух случаях был дважды пунктирован один и тот же хорион, а в трех случаях образец ворсин одного из плодов был контаминирован ворсинами другого плода. В другом исследовании [47] хорионбиопсия была выполнена у 198 двоен и 9 троен, и во всех случаях не было отмечено контаминации образцов. Для снижения вероятности контаминации авторы предлагали производить забор плодного материала около места прикрепления пуповины к хориону, если хорионы расположены по одной стенке матки; избегать производить забор материала рядом с местом прикрепления амниотической оболочки; при необходимости использовать как трансабдоминальный, так и трансвагинальный доступ [5].

В исследовании С. van den Berg и соавт. [48] была проанализирована диагностическая точность хорионбиопсии и амниоцентеза при двойне и тройне. Амниоцентез был выполнен у 298 двоен и 11 троен, хорионбиопсия – у 163 двоен и 4 троен. При беременности двойней неоднозначный результат теста, требующий повторного вмешательства, более часто встречался при выполнении хорионбиопсии по сравнению с амниоцентезом (8/163 (5%) и 1/298 (0,3%) соответственно). Взятие плодного материала дважды у одного и того же плода отмечалось только при хорионбиопсии (2 из 163 случаев). При беременности тройней неоднозначный результат теста отмечался у одной пациентки при хорионбиопсии и одной пациентки при амниоцентезе. Несмотря на более высокую вероятность получения неоднозначных результатов при хорионбиопсии (ограниченный плацентарный мозаицизм), авторами был сделан вывод, что при многоплодной беременности вероятность ошибок при данном диагностическом вмешательстве минимальна.

Хорионбиопсия, как и амниоцентез, является безопасной процедурой при многоплодной беременности. Связанный с проведением хорионбиопсии риск прерывания беременности сопоставим с риском при проведении амниоцентеза [5, 43], однако в одном из исследований (табл. 3.2) приводятся и более высокие значения риска [49]. В исследовании R. Warner и соавт. [50] проводилось сравнение частоты прерывания беременности

Таблица 3.2. Хорионбиопсия при двойне (Antsaklis A. и соавт. [49])

Исследование	Количество	Исследуемый период, годы	Частота прерывания беременности, %
Pergament E. и соавт. (1992) [44]	126	1983–1989	2,38
Warner R. и соавт. (1993) [50]	161	1984–1990	3,2
Appelman Z. и соавт. (1999) [51]	28	1989–1997	0
De Catte L. и соавт. (2000) [46]	262	1988–1998	3,1
Brambati B. и соавт. (2001) [47]	198	1991–1998	0,5
Antsaklis A. и соавт. (2002) [49]	44	1986–2000	4,54
Всего	819	1983–2000	2,07

при двойне после выполнения хорионбиопсии и амниоцентеза. Частота прерывания беременности не имела достоверных различий при обеих процедурах и составила 2,9% при амниоцентезе и 3,2% при хорионбиопсии. В другом исследовании [49] проводился анализ исходов беременности у 347 двоен, которым во II триместре беременности был выполнен амниоцентез, и 67 двоен, которым была выполнена хорионбиопсия. Частота прерывания беременности после проведения хорионбиопсии не отличалась от таковой после проведения амниоцентеза (4,54 и 4,18% соответственно). Авторами был сделан вывод, что хорионбиопсия является безопасной альтернативой амниоцентезу при многоплодной беременности.

Выполнение хорионбиопсии имеет преимущество по сравнению с амниоцентезом, так как позволяет получить результат уже в конце I триместра беременности. Однако выполнение этого вмешательства может сопровождаться большими техническими трудностями по сравнению с выполнением амниоцентеза, что требует от оператора соответствующих навыков.

Заключение

Пренатальный скрининг, консультирование пациентов и диагностика хромосомной патологии плода при многоплодной беременности имеют некоторые особенности по сравнению с одноплодной беременностью. Многоплодная беременность встречается чаще при увеличении возраста беременной женщины, что также будет повышать риск хромосомной патологии у одного из плодов. Измерение толщины воротникового пространства и оценка других ультразвуковых маркеров хромосомной патологии плода в 11–13 нед беременности служат надежным методом скрининга хромосомной патологии, позволяя получить индивидуальный результат для каждого плода. Биохимический скрининг при многоплодной беременности имеет ряд технических недостатков, и его эффективность в I триместре беременности не является однозначно доказанной. Неинвазивный пренатальный тест на частые хромосомные болезни является высокоэффективным методом скрининга трисомии 21, 18 и 13, однако он имеет ряд

технических ограничений и в некоторых ситуациях не может быть использован. Амниоцентез и хорионбиопсия являются безопасными и эффективными методами получения плодного материала при многоплодной беременности, однако их выполнение требует наличия у оператора определенного опыта. Преимуществом хорионбиопсии по сравнению с амниоцентезом является получение результатов в более короткие сроки, что при дискордантности кариотипа плодов позволяет выполнить селективный фетоцид в наиболее безопасные сроки беременности.

Список литературы

1. Evans M.I., Goldberg J.D., Dommergues M. et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171: 90–94.
2. Perlman E.J., Stetten G., Tuck-Muller C.M. et al. Sexual discordance in monozygotic twins. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 35: 551–557.
3. Rogers J.G., Voullaire L., Gold H. Monozygotic twins discordant for trisomy 21. *Am. J. Med. Genet.* 1982; 11: 143–146.
4. Cleary-Goldman J., D'Alton M.E., Berkowitz R.L. Prenatal Diagnosis and Multiple Pregnancy. *Semin. Perinatol.* 2005; 29: 312–320.
5. Jenkins T.M., Wapner R.J. The challenge of prenatal diagnosis in twin pregnancies. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2000; 12: 87–92.
6. Снайдерс Р.Дж.М., Николаидес К. Оценки рисков для хромосомных дефектов. В кн.: Ультразвуковые маркеры хромосомных дефектов плода: Пер. с англ. М.В. Медведева, А.В. Михайлова. М.: Видар, 1997: 186–191.
7. Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. *J. Med. Screen.* 1998; 5: 3–4.
8. Muller F., Dreux S., Dupoizat A. et al. Second-trimester Down syndrome maternal serum screening in twin pregnancies: impact of chorionicity. *Prenat. Diagn.* 2001; 23: 331–335.
9. Odibo A.O., Lawrence-Cleary K., Macones G.A. Screening for aneuploidy in twins and higher-order multiples: is first-trimester nuchal translucency the solution? *Obstet. Gynecol. Surv.* 2003; 58: 609–614.
10. Maymon R., Jauniaux E., Herman A. Down's syndrome screening in twin pregnancies by nuchal translucency measurement: current concept. *Minerva Ginecol.* 2002; 54: 211–215.
11. O'Brien J.E., Dvorin E., Yaron Y. et al. Differential increase in AFP, hCG and uE3 in twin pregnancies: impact on attempts to quantify Down syndrome calculations. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 73: 109–112.
12. Raty R., Virtanen A., Koskinen P. et al. Maternal midtrimester serum AFP and free B-hCG levels in vitro fertilization twin pregnancies. *Prenat. Diagn.* 2000; 20: 221–223.
13. Sebire N., Noble P.L., Psarra A. et al. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 103: 887–890.
14. Sebire N., Snijders R.J., Huges K. et al. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 103: 999–1003.
15. Maymon R., Dreazen E., Rozinsky S. et al. Comparison of nuchal translucency measurement and second-trimester triple serum screening in twin versus singleton pregnancies. *Prenat. Diagn.* 1999; 19: 727–731.
16. Nicolaides K.H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat. Diagn.* 2011; 31 (1): 7–15.

17. Sepulveda W., Wong A.E., Casasbuenas A. Nuchal translucency and nasal bone in first-trimester ultrasound screening for aneuploidy in multiple pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 33 (2): 152–156.
18. Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Калашникова Е.А. и др. Использование программного обеспечения при осуществлении пренатального скрининга врожденных пороков развития и хромосомных аномалий: Учебно-методическое пособие; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. 90 с.
19. Spencer K., Nicolaides K.H. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: a review of three years experience. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2003; 110: 276–280.
20. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free B-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat. Diagn.* 2000; 20: 91–95.
21. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: does chorionicity impact on maternal serum free B-hCG or PAPP-A levels. *Prenat. Diagn.* 2001; 21: 715–717.
22. Benn P., Borrell A., Chiu R. et al. Position Statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on Behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat. Diagn.* 2015; 35 (8): 725–825.
23. Cavoretto P., Giorgione V., Cipriani S. et al. Nuchal translucency measurement, free β -hCG and PAPP-A concentrations in IVF/ICSI pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Prenat. Diagn.* 2017; 37 (6): 540–555.
24. Spencer K., Staboulidou I., Nicolaides K.H. First trimester aneuploidy screening in the presence of a vanishing twin: implications for maternal serum markers. *Prenat. Diagn.* 2010; 30: 235–240.
25. Wald N.J., Rish S., Hackshaw A.K. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat. Diagn.* 2003; 23: 588–592.
26. Gil M.M., Accurti V., Santacruz B. et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50 (3): 302–314.
27. Tan Y., Gao G., Lin G. et al. Noninvasive prenatal testing (NIPT) in twin pregnancies with treatment of assisted reproductive techniques (ART) in a single center. *Prenat. Diagn.* 2016; 36 (7): 672–679.
28. Fosler L., Winters P., Jones K.W. et al. Aneuploidy screening by non-invasive prenatal testing in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 49 (4): 470–477.
29. Jenkins T.M., Wapner R.J. First trimester prenatal diagnosis: chorionic villus sampling. *Semin. Perinatol.* 1999; 23: 403–413.
30. Elias S., Gerbie A.B., Simpson J.L. et al. Genetic amniocentesis in twin gestations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; 138: 169–174.
31. McEnerney J.K., McEnerney L.N. Unfavorable neonatal outcome after intraamniotic injection of methylene blue. *Obstet. Gynecol.* 1983; (Suppl.) 61: 35S–37S.
32. Nicolini U., Monni G. Intestinal obstruction in babies exposed in utero to methylene blue. *Lancet.* 1990; 336: 1258–1259.
33. McFadyen I. The dangers of intraamniotic methylene blue. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1992; 99: 89–90.
34. Van Der Pol J.G., Wolf H., Boer K. et al. Jejunal atresia related to the use of methylene blue in genetic amniocentesis in twins. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1992; 99: 141–143.

35. Cragan J.D., Martin M.L., Khoury M.J. et al. Dye use during amniocentesis and birth defects. *Lancet*. 1993; 340: 1352.
36. Sebire N.J., Noble P.L., Odibo A. et al. Single uterine entry for genetic amniocentesis in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1996; 7: 26–31.
37. Palle C., Andersen J.W., Tabor A. et al. Increased risk of abortion after genetic amniocentesis in twin pregnancies. *Prenat. Diagn.* 1983; 3: 83–89.
38. Pijpers L., Jahoda M.G.J., Vosters R.P.L. et al. Genetic amniocentesis in twin pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1988; 95: 323–326.
39. Anderson R.L., Goldberg J.D., Golbus M.S. Prenatal diagnosis in multiple gestation: 20 years' experience with amniocentesis. *Prenat. Diagn.* 1991; 11: 263–270.
40. Ghidini A., Lynch L., Hicks C. et al. The risk of second-trimester amniocentesis in twin gestations: a case-control study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169: 1013–1014.
41. Yukobowitch E., Anteby E.Y., Cohen S.M. et al. Risk of fetal loss in twin pregnancies undergoing second trimester amniocentesis. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98: 231–234.
42. Toth-Pal E., Papp C., Beke A. et al. Genetic amniocentesis in multiple pregnancies. *Fetal. Diagn. Ther.* 2004; 19: 138–144.
43. Appelman Z., Furman B. Invasive genetic diagnosis in multiple pregnancies. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2005; 32: 97–103.
44. Pergament E., Schulman J., Copeland K. et al. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenat. Diagn.* 1992; 12: 377–384.
45. Brambati B., Tului L., Lanzani A. et al. First trimester genetic diagnosis in multiple pregnancy: principals and potential pitfalls. *Prenat. Diagn.* 1991; 11: 767–774.
46. DeCatte L., Liebaers I., Foulon W. Outcome of twin gestations after first trimester chorionic villus sampling. *Obstet. Gynecol.* 2000; 96: 714–720.
47. Brambati B., Tului L., Guercilena S. et al. Outcome of first-trimester chorionic villus sampling for genetic investigation in multiple pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001; 17: 209–216.
48. Van den Berg C., Braat A.P.G., Van Opstal D. et al. Amniocentesis or chorionic villus sampling in multiple gestations? Experience with 500 cases. *Prenat. Diagn.* 1999; 19: 234–244.
49. Antsaklis A., Souka A.P., Daskalakis G. et al. Second-trimester amniocentesis vs chorionic villus sampling for prenatal diagnosis in multiple gestations. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002; 20: 476–481.
50. Wapner R.J., Johnson A., Davis G. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second trimester amniocentesis and first trimester chorionic villus sampling. *Obstet. Gynecol.* 1993; 82: 49–56.
51. Appelman Z., Vinkler C., Caspi B. Chorionic villus sampling in multiple gestations. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1999; 85: 97–99.

4 Пороки развития у одного из плодов при многоплодной беременности

Встречаемость врожденных пороков развития при двойне выше, чем при одноплодной беременности; более высокая частота пороков развития связана не только с большим, чем при одноплодной беременности, количеством плодов, но и с нарушениями раннего эмбрионального развития, которые могут возникать при образовании монозиготной двойни. При монозиготной двойне повышается частота встречаемости таких пороков, как гидроцефалия, крестцово-копчиковая тератома, дефекты закрытия нервной трубки, дефекты срединных структур, пороки сердца. Некоторые пороки развития встречаются исключительно при монохориальной беременности, например синдром акардии плода или неразделившаяся двойня. Эти пороки развития будут подробно освещены в главе 8 «Осложнения, характерные для монохориальной беременности» и в главе 10 «Осложнения, характерные для моноамниотической беременности».

Нарушения развития плодов при монозиготной беременности могут быть разделены на 3 группы [1]:

1. Пороки развития, связанные с разделением зиготы, так как этот процесс обладает тератогенным эффектом. К этим порокам развития относятся неразделившиеся двойни, дефекты закрытия нервной трубки, дефекты срединных структур, голопрозэнцефалия, сиреномиелия, пороки сердца.
2. Нарушения развития, связанные с наличием сосудистых анастомозов в плаценте при монохориальной двойне. Наличие анастомозов может привести к развитию синдрома акардии и синдрома эмболизации выжившего плода при внутриутробной гибели одного плода из двойни.
3. Пороки развития, возникающие в результате длительного пребывания в условиях ограниченной подвижности при многоплодной беременности, например аномалии установки стоп или врожденная дислокация бедренного сустава.

При dizиготной беременности у плодов могут развиваться те же пороки развития, что и при одноплодной беременности, а также пороки, являющиеся результатом длительного ограничения подвижности.

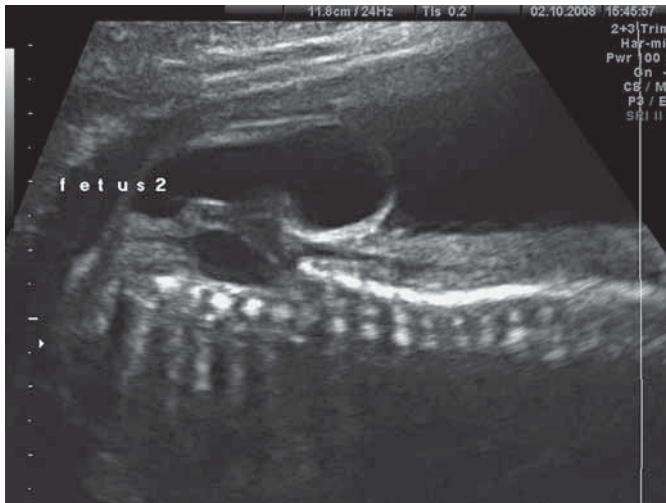


Рис. 4.1. Монохориальная диамниотическая двойня, 22 нед беременности. Определяется spina bifida в пояснично-крестцовом отделе позвоночника у одного из плодов.

Обнаружение врожденных пороков развития у одного из плодов при многоплодной беременности ставит семейную пару перед сложным выбором, так как любое решение отразится на состоянии второго плода.

Частота встречаемости пороков развития при беременности двойней составляет около 6% [1], и при монозиготной двойне пороки развития плода встречаются в 2,5 раза чаще, чем при dizиготной двойне или при одноплодной беременности. Однако даже при монозиготной двойне большинство плодов будут дискордантны по порокам развития [2]. Отмечено, что при монозиготной двойне частота дефектов закрытия нервной трубки в 3 раза выше, чем при одноплодной беременности [3, 4] (рис. 4.1). Частота пороков развития сердца при монозиготной двойне составляет 0,9%, тогда как при одноплодной беременности это значение составляет 0,7% [5]. Предполагается, что процесс разделения монозиготной двойни редко бывает абсолютно симметричным с образованием двух одинаковых по количеству клеток эмбриобластов. Дефицит клеток или цитоплазмы на ранних этапах эмбрионального развития одного из плодов будет способствовать образованию дефектов закрытия нервной трубки или дефектов срединных структур. Также это позволяет объяснить более частую встречаемость дискордантности плодов по порокам развития [6].

Скрининг дефектов закрытия нервной трубки при многоплодной беременности

Учитывая более высокую вероятность возникновения дефектов закрытия нервной трубки при монозиготной двойне, скрининг этой патологии при многоплодной беременности имеет особенное значение.

При одноплодной беременности в качестве метода скрининга дефектов закрытия нервной трубки в 90-е годы прошлого столетия использовалось определение концентрации АФП в сыворотке крови женщины при сроке 15–18 нед беременности. Положительным результатом скринингового теста считалось значение концентрации АФП выше 2,5 МоМ для данного срока беременности. Для проведения этого метода скрининга при двойне был избран более высокий порог концентрации АФП, так как в норме концентрация АФП при беременности двойней в 2 раза выше, чем при одноплодной беременности. Для беременности двойней в качестве порогового уровня использовалось значение АФП 4,5 МоМ для данного срока беременности. При использовании этого значения в группу риска попадало от 50 до 85% плодов при наличии дефектов закрытия нервной трубки, а частота ложноположительных результатов теста не превышала 5% [7]. Необходимо помнить, что при многоплодной беременности любой вид биохимического скрининга не позволяет установить, у какого именно плода повышен риск наличия скринируемой патологии (дефекта закрытия нервной трубки или хромосомного заболевания). В связи с этим в настоящее время в России и большинстве зарубежных стран проведение биохимического скрининга дефектов нервной трубки при многоплодной беременности не используется.

Ультразвуковое исследование

Задачи пренатального ультразвукового исследования при многоплодной беременности не отличаются от таковых при одноплодной беременности: выявление пороков развития, которые могут привести к решению о прерывании беременности, изменению тактики ведения беременности или метода родоразрешения; выявление тех плодов, состояние которых может быть улучшено при внутриутробном или раннем послеродовом вмешательстве [8, 9]. На рис. 4.2–4.5 представлено клиническое наблюдение дихориальной диамниотической двойни с микрогнатией и аплазией тимуса у одного из плодов. Пренатально у плода была выявлена микроделеция короткого плеча 22-й хромосомы (синдром DiGeorge) и выполнен селективный фетоцид этого плода.

Однако оценка анатомии плодов с помощью ультразвукового исследования при многоплодной беременности имеет существенно больше трудностей, чем при одноплодной беременности. В первую очередь это связано с техническими сложностями при получении корректных сечений различных органов плода, так как взаимное расположение плодов в матке может создавать акустические тени, затрудняющие доступ к некоторым частям тела одного или обоих плодов. Также при выявлении порока развития у одного из плодов пациентка попадает в сложную этическую ситуацию, связанную с принятием решения о дальнейшей судьбе этого плода или всей беременности. Если пороки развития диагностированы после 22 нед

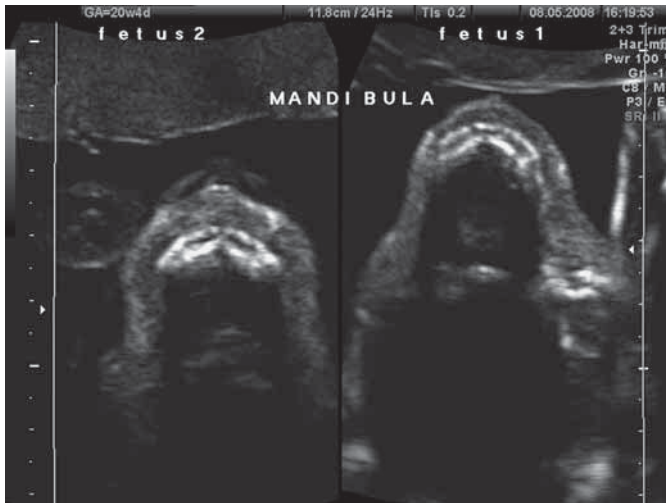


Рис. 4.2. Дихориальная диамниотическая двойня, 20 нед беременности. Поперечный срез голов плодов на уровне нижней челюсти. Определяется микрогнатия второго плода.

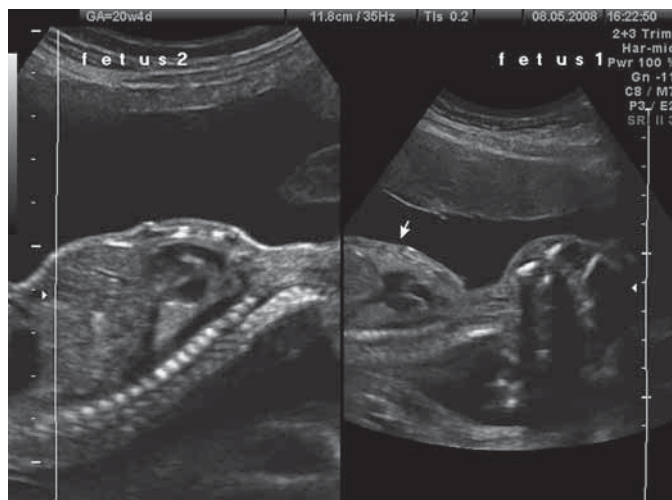


Рис. 4.3. То же наблюдение. Сагитальное сечение головки второго плода. Определяется микрогнатия второго плода.



Рис. 4.4. То же наблюдение. Режим объемной реконструкции. Определяется микрогнатия второго плода.

Рис. 4.5. То же наблюдение. Сагиттальное сечение туловища обоих плодов. Обращает на себя внимание отсутствие визуализации тимуса у второго плода. Стрелка указывает на тимус первого плода.



беременности, возможность изменить тактику ведения беременности носит ограниченный характер.

В приложении к данной главе представлено несколько клинических наблюдений двоен, дискордантных по порокам развития.

Течение беременности при наличии порока развития у одного из плодов при двойне

При наличии порока развития у одного плода из двойни отмечается повышение риска развития преждевременных родов на 20% в дополнение к уже существующему при многоплодной беременности повышенному риску [10]. При наличии порока развития у одного из плодов при двойне наблюдалось увеличение частоты оперативного родоразрешения и перинатальной смертности по сравнению с теми же показателями в контрольной группе двоен без пороков развития.

Тактика ведения беременности

В тех случаях, когда плоды конкордантны по наличию порока развития, тактика ведения беременности не отличается от таковой при одноплодной беременности. Однако наибольшую сложность представляют клинические ситуации, при которых порок развития имеется только у одного плода. Проводится консультирование семейной пары относительно прогноза жизни плода с пороком развития и наиболее вероятного исхода беременности для здорового плода. При диагностике пороков развития у одного из плодов до наступления периода жизнеспособности возможно несколько вариантов ведения беременности: прерывание беременности, выжидательная тактика и селективный фетоцид плода с пороком развития [11]. Особенности веде-

ния беременности при выполнении селективного фетоцида описаны в отдельной главе (глава 6 «Селективный фетоцид при многоплодной беременности»). При диагностике пороков развития одного из плодов после наступления периода жизнеспособности возможность изменить тактику ведения беременности ограничена законодательно-правовой базой страны.

За период работы Центра медицины плода с 2011 по 2019 г. нами было диагностировано 29 многоплодных беременностей, дискордантных по наличию пороков развития, из них 17 дихориальных диамниотических двоен, 10 монохориальных диамниотических двоен, 1 дихориальная диамниотическая тройня с монохориальной парой плодов и 1 дихориальная триамниотическая тройня. У 15 пациенток порок развития у плода был выявлен в ходе ультразвукового исследования в 11–13 нед беременности, у 14 – в сроки второго или третьего скринингового исследования. Некоторые пороки развития плода (например, некоторые пороки сердца, диафрагмальная грыжа, омфалоцеле) существенно повышают риск наличия у него хромосомного заболевания, в связи с чем таким пациенткам проводилось пренатальное кариотипирование плода с пороком развития. Всего было выполнено 20 различных видов инвазивных пренатальных диагностических процедур при многоплодной беременности, получено 10 патологических кариотипов. Девяти пациенткам была выполнена редукция плода с пороком развития в сроки до 14 нед беременности, у 2 пациенток произошла внутриутробная гибель плода с множественными пороками развития, 2 пациентки с тяжелыми пороками развития, выявленными в ходе ультразвукового скрининга в 20 нед беременности, были направлены для проведения селективного фетоцида в условиях акушерского стационара.

Некоторые пороки развития являются показаниями к проведению пренатального кариотипирования. При консультировании семейной пары необходимо отметить, что риск развития преждевременных родов при выжидательной тактике ведения беременности повышен в связи с наличием порока развития одного из плодов. Также существует определенный риск внутриутробной гибели плода с пороком развития, что может привести к развитию осложнений у здорового плода, особенно при монохориальной двойне. При гибели одного плода из монохориальной двойни риск развития мультикистозной лейкомаляции и неврологических нарушений у оставшегося плода достигает 20–40% [12]. Поражение головного мозга выжившего плода развивается непосредственно после гибели второго плода, и его невозможно предотвратить даже путем экстренного родоразрешения [13]. В связи с этим при монохориальной двойне вопрос об экстренном родоразрешении должен рассматриваться при терминальном состоянии плода с пороком развития, и операция должна выполняться до наступления его внутриутробной гибели. Решение о досрочном родоразрешении зависит от срока беременности, так как рождение крайне недоношенного плода также может привести к развитию у него тяжелых неврологических нарушений. При внутриутробной гибели одного из плодов при монохориальной двойне рекомендуются выжидательная тактика ведения беремен-

ности, мониторинг состояния второго плода (оценка биофизического профиля, кардиотокография (КТГ)). При консультировании семейной пары необходимо отметить, что у выжившего плода могут развиваться неврологические нарушения; предотвратить или оценить степень их выраженности пренатально не представляется возможным.

При наличии порока развития у одного из плодов рекомендуется проведение ультразвукового исследования для оценки темпов роста плодов каждые 3–4 нед начиная с 18 нед беременности. При наличии задержки развития одного из плодов или диссоциации развития плодов (различия предполагаемой массы плодов более 20%) каждые 2 нед проводятся ультразвуковое исследование и оценка характера кровотока в основных сосудах плодов при помощи доплеровского исследования.

Внутриутробные хирургические вмешательства при наличии пороков развития у одного плода из двойни

Наиболее распространенным внутриутробным вмешательством при наличии порока развития у одного плода из двойни является селективный фетоцид этого плода. Решение о выполнении селективного фетоцида принимается с учетом тяжести порока развития, хориальности плодов и религиозно-этических взглядов семейной пары. В случае обнаружения пороков развития, поддающихся успешной хирургической послеродовой коррекции, выполнение селективного фетоцида не является оправданным. Также является спорным выполнение селективного фетоцида при летальных пороках развития плода, так как проведение этой процедуры приводит к повышению риска прерывания беременности, что может неблагоприятно отразиться на состоянии здорового плода [14]. Исключение составляет наличие анэнцефалии у одного из плодов, так как при этом пороке развития может формироваться выраженное многоводие, что будет значительно увеличивать риск развития преждевременных родов [15]. Методом выбора при этом пороке развития является проведение серийных амниоредукций в целях предотвращения развития преждевременных родов. Подробнее о методах селективного фетоцида можно узнать в специальной главе (глава 6 «Селективный фетоцид при многоплодной беременности»).

При принятии решения о проведении селективного фетоцида или редукции одного из плодов необходимо иметь точные данные, подтверждающие диагноз и однозначно свидетельствующие о неблагоприятном прогнозе для жизни плода. Следует принимать во внимание, что по мере прогрессирования беременности ультразвуковая картина некоторых систем органов плода может существенно изменяться. Так, в клиническом наблюдении 4 в приложении к данной главе мы наблюдали нормализацию ультразвуковой картины с исчезновением мегацистиса и уменьшением размеров почечных лоханок всего через 3 дня после первого ультразвукового исследования.

Поспешность при принятии решения о выполнении редукции в этой ситуации могла бы привести к потере здорового ребенка.

Родоразрешение при наличии порока развития у одного из плодов при многоплодной беременности

Выбор оптимального времени и способа родоразрешения определяется характером порока развития и прогнозом жизни плодов. При достижении плодами периода жизнеспособности тактика ведения беременности и родоразрешения направлена на оптимизацию перинатальных исходов обоих плодов. При наличии тяжелых пороков развития, при которых высок риск инвалидизации новорожденного, тактика ведения родов может носить выжидательный характер с применением оперативного родоразрешения только по показаниям со стороны матери. Однако выжидательная тактика ведения родов может не быть оправданной при наличии порока развития у одного плода из монохориальной двойни, так как интранатальная гибель плода с пороком развития ставит под угрозу жизнь здорового плода. В этих случаях решение о выполнении операции кесарева сечения необходимо принимать исходя из состояния плода без пороков развития.

Селективный фетоцид после достижения плодом периода жизнеспособности является этичным и законным только при четко установленном диагнозе и неблагоприятном прогнозе для дальнейшей жизни ребенка [16]. При сомнительном прогнозе жизнеспособный плод должен рассматриваться в качестве полноправного пациента, и решение врача и семейной пары о тактике ведения родов должно быть направлено на оптимизацию исходов для плода.

Список литературы

1. Schinzel A.A., Smith D.W., Miller J.R. Monozygotic twinning and structural defect. *J. Pediatr.* 1979; 95: 951–957.
2. Cameron A.H., Edwards J.H., Derom R. et al. The value of twin surveys in the study of malformations. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1983; 14: 347–356.
3. Doyle P.E., Beral V., Botting B. et al. Congenital malformations in twins in England and Wales. *J. Epidemiol. Community Health.* 1991; 45: 43–38.
4. Ramos-Arroyo M.A. Birth defects in twins: study in a Spanish population. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 1991; 40: 337–344.
5. Little J., Nevin N.C. Congenital anomalies in twins in Northern Ireland III: Anomalies of the cardiovascular system 1974–1979. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 1989; 38: 27–35.
6. Nance W.E. Malformations unique to the twinning process. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1981; 69A: 123–129.
7. Wapner R.J. Genetic diagnosis in multiple pregnancies. *Semin. Perinatol.* 1995; 19: 351–362.
8. Allen S.R., Gray L.J., Frentzen B.H. et al. Ultrasonographic diagnosis of congenital anomalies in twins. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165: 1056–1060.

9. Edwards M.S., Ellings J.M., Newman R.B. et al. Predictive value of antepartum ultrasound examination for anomalies in twin gestations. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1995; 6: 43–49.
10. Malone F.D., Craigo S.D., Chelmow D. et al. Outcome of twin gestations complicated by a single anomalous fetus. *Obstet. Gynecol.* 1996; 88: 1–5.
11. Malone F.D., D'Alton M.E. Management of multiple gestations complicated by a single anomalous fetus. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1997; 9: 213–216.
12. Pharoah P.O., Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet.* 2000; 355: 1597–1602.
13. D'Alton M.E., Newton E.R., Cetrulo C.L. Intrauterine fetal demise in multiple gestation. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 1984; 33: 43–49.
14. Stone J., Berkowitz R.L. Multifetal pregnancy reduction and selective termination. *Semin. Perinatol.* 1995; 19: 363–374.
15. Sebire N.J., Sepulveda W., Hughes K.S. et al. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104: 216–219.
16. McCullough L.B., Chervenak F.A. *Ethics in Obstetrics and Gynecology.* New York: Oxford University Press, 1994.

Приложение к главе 4

Клиническое наблюдение 1. Повторнобеременная пациентка Б., 44 лет, обратилась для проведения скринингового ультразвукового исследования при сроке беременности 12 нед 2 дня. Данная беременность наступила в результате проведения ЭКО с донорской яйцеклеткой, возраст донора 32 года, наследственный анамнез не отягощен. При ультразвуковом исследовании была обнаружена дихориальная диамниотическая двойня. Копчико-теменной размер (КТР) первого плода 54 мм, ТВП 1,6 мм, врожденные пороки развития и ультразвуковые маркеры хромосомной патологии у него не выявлены. КТР второго плода 53 мм, ТВП 1,8 мм, при осмотре головы было выявлено отсутствие костей свода черепа, структуры головного мозга имели непосредственный контакт с околоплодными водами (рис. 4.6). Других пороков развития или маркеров хромосомной патологии у второго плода не было. Был установлен диагноз: беременность 12 нед 2 дня, дихориальная диамниотическая двойня, акрания, экзэнцефалия у второго плода. Учитывая абсолютно неблагоприятный прогноз для жизни второго плода, в целях снижения рисков, связанных с продолжением беременности двойней, пациентке была предложена редукция второго плода. Редукция была выполнена на следующий день, процедура прошла без осложнений, далее беременность продолжилась как одноплодная. На 39-й неделе беременности в результате родов через естественные родовые пути родилась живая доношенная девочка в удовлетворительном состоянии, масса тела 3550 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов на 1-й и 5-й минуте соответственно.