

*На правах рукописи*

Цибизова Валентина Ивановна

**ЗНАЧИМОСТЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПРОГНОЗЕ  
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ  
БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01 — Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель :**

**Бицадзе Виктория Омаровна**- доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Михайлов Антон Валерьевич**- главный врач СПб ГБУЗ Родильный дом №17, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Сичинава Лали Григорьевна**-доктор медицинских наук, профессор Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, кафедры акушерство и гинекологии педиатрического факультета, профессор кафедры.

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (ГБУЗ МО МОНИИАГ)

Защита диссертации состоится « 19 » апреля 2021 года в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

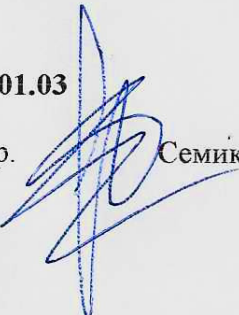
С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1) и на сайте организации [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru).

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2021 года

Ученый секретарь

Диссертационного совета ДСУ 208.001.03

Доктор медицинских наук, профессор.

 Семиков Василий Иванович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

В настоящее время распространенность многоплодной беременности неуклонно возрастает в связи с широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также по причине того, что женщины все чаще откладывают беременность на более старший возраст, отдавая приоритет образованию и карьерным достижениям (Alhamdan D., et al. 2009). По оценкам ряда специалистов, распространенность многоплодной беременности в мире приобрела масштабы «эпидемии» (Л.Г. Сичинава, 2014). В старшей возрастной группе (в возрасте старше 35 лет) доля беременностей, наступивших в результате ВРТ, включая экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), инъекцию сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), выше, чем в более молодом возрасте.

Многоплодная беременность относится к группе высокого риска, поскольку может сопровождаться развитием целого ряда специфических и неспецифических осложнений (Santolaya J., Faro R., 2012). Так, известно, что чем старше возраст матери, тем выше риск возникновения хромосомных аномалий у плодов. Кроме этого, при многоплодной беременности выше риск развития акушерских осложнений (выкидышей, преждевременных родов, внутриутробной задержки роста плода, его антенатальной гибели), фето-фетального трансфузионного синдрома, встречающегося при монохориальной двойне (частота его встречаемости при монохориальной диамниотической двойне от 10 до 15%, при моноамниотической - до 6%), селективной внутриутробной задержки развития (частота встречаемости до 30% у монохориальных двоен), а также неонатальных осложнений (частота встречаемости неврологического дефицита в группе монохориальных двоен составляет 5–25 %, при дихориальных двойнях – 1%).

При многоплодной беременности наблюдается 8–10-кратное увеличение перинатальной смертности по сравнению с беременностью одним плодом. Данный феномен может быть обусловлен более высокой долей



недоношенных среди новорожденных при многоплодной беременности - по некоторым данным, до 40–70% ( Luke B., Brown M.B., 2006). Антенатальные потери, как правило, имеют место в I триместре беременности. При этом потеря одного плода из двойни происходит в 2–5% случаев. Также у монохориальных моноамниотических двоен имеет место более высокий риск перинатальной смертности, которая достигает 8-42% по причине врожденных пороков и осложнений, связанных с повреждениями пуповины (А.В. Михайлов с соавт., 2019).

Хотя частота перинатальной смертности при многоплодных беременностях в последние два десятилетия снизилась, несмотря на значительные изменения в подходах к ведению многоплодных беременностей она все еще остается относительно высокой (Сичинава Л.Г., 2014; Цивцивадзе Е.Б., Новикова С.В., 2014).

Важно отметить, что бремя заболеваний и состояний, являющихся осложнениями многоплодной беременности, является чрезвычайно высоким как в финансовом, так и в морально-этическом аспекте. В этих условиях особую ценность приобретают способы своевременного прогнозирования осложнений многоплодной беременности. Широкое распространение в клинической практике приобретают высокоэффективные методы скрининга в I триместре для формирования групп беременных высокого риска хромосомной патологии у плода и осложнений беременности (Brizot M.I. et al., 2001). Мало- и неинвазивными методами скрининга признаны методы ультразвукового исследования (УЗИ) и измерение уровня сывороточных белков PAPP-A (англ. pregnancy-associated plasma protein-A, ассоциированный с беременностью протеин-A плазмы) и  $\beta$ -ХГЧ (свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина человека)(Маркелова А.Н. с соавт., 2019).

Целью комбинированного скрининга I триместра, является выделение группы высокого риска хромосомной патологии плодов (Cuckle H., 2001). Скрининг включает определенный алгоритм УЗИ, учет анамнестических данных и биохимических маркеров, определяющихся в сыворотке крови –



РАРР-А и  $\beta$ -ХГЧ. Данный комбинированный скрининг обладает высокой чувствительностью (до 95%) при использовании всех предложенных параметров (возраст, этническая принадлежность, вес, способ наступления беременности, оценка у плода толщины воротникового пространства, кровотока в венозном протоке, трикуспидальной регургитации, а также исследование биохимических маркеров в сыворотке крови), а частота ложноположительных результатов комбинированного скрининга I триместра не превышает 5% для многоплодной беременности. При использовании только двух параметров (возраст матери и оценка толщины воротникового пространства у плода) чувствительность метода снижается до 83%. Определение хориальности (монохориальная, дихориальная) на основании ультразвукового признака – Т-признака либо  $\lambda$ -признака (определяющийся на стыке оболочек амниотических полостей и плацентарной ткани) является важным фактором в прогнозировании исходов многоплодной беременности и принятии профилактических и/или активных лечебных мероприятий с целью снижения вероятности неблагоприятных акушерских исходов. Оценка показателей биохимических маркеров РАРР-А и свободного  $\beta$ -ХГЧ, вырабатываемого синцитиотрофобластами, напрямую влияющего на имплантацию и развитие плаценты, при проведении скрининга I триместра может быть использована не только для выделения группы риска хромосомной патологии, но и в прогнозировании развития состояний, связанных с нарушениями имплантации и плацентации, включая выкидыши, преждевременные роды, задержку роста плода, антенатальную гибель одного или двух плодов (Morssink L.P. et al., 1998; Bersinger N.A. et al., 1987, Poulsen H.K., 1987).

Надежные диагностические маркеры, с помощью которых было бы возможным точно определить прогноз неблагоприятных исходов при многоплодной беременности, на настоящее время не определены. В научных публикациях имеются ограниченные данные по концентрации РАРР-А и  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови в I триместре у женщин, вынашивающих

многоплодную беременность. В частности, отсутствует детальная оценка содержания данных сывороточных белков при многоплодных беременностях, наступивших в результате различных методов зачатия (спонтанной или наступившей в результате ВРТ), а также взаимосвязи уровней PAPP-A и  $\beta$ -ХГЧ с исходами многоплодной беременности. Эти пробелы научных знаний определили цель исследования в рамках данной диссертационной работы - изучение диагностической ценности сывороточных концентраций PAPP-A и  $\beta$ -ХГЧ в пренатальном скрининге I триместра при многоплодной беременности. При этом большой научный и практический интерес представляет подход, предполагающий оценку показателя МоМ (англ. multiples of median – значение, кратное медиане) (Khalil A., 2017). Референсные значения составляют 0,5-2,0 МоМ. Предмет изучения представляет анализ исходов многоплодной беременности у женщин с отклонением индивидуального показателя МоМ ниже или выше референсных значений.

### **Цель**

Оценить возможность использования сывороточных белков  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A при выполнении комбинированного скрининга в первом триместре беременности в качестве биохимических маркеров для определения прогноза исходов многоплодной беременности.

### **Задачи**

- Оценить показатели PAPP-A МоМ и  $\beta$ -ХГЧ МоМ в сыворотке крови у женщин с многоплодной беременностью, наступившей спонтанно или в результате ЭКО.



- Установить частоту ранних преждевременных родов при многоплодной беременности, наступившей спонтанно или в результате ЭКО, при различном типе плацентации у женщин с различными показателями PAPP-A МоМ и  $\beta$ -ХГЧ МоМ.
- Выявить частоту антенатальной гибели плодов при многоплодной беременности, наступившей в результате спонтанного зачатия и в результате ЭКО при различном типе плацентации.
- Определить взаимосвязь между различными показателями PAPP-A МоМ и  $\beta$ -ХГЧ МоМ и частотой антенатальной гибели плода у женщин с многоплодной беременностью.

### **Научная новизна**

Впервые проведен анализ исходов многоплодной беременности, наступившей в результате ЭКО и беременности, наступившей спонтанно, с оценкой корреляций сывороточных белков PAPP-A и  $\beta$ -ХГЧ.

Показана корреляция между низкими показателями PAPP-A МоМ и  $\beta$ -ХГЧ МоМ в первом триместре с 11<sup>+0</sup> нед. по 13<sup>+6</sup> нед. и увеличением количества осложнений при многоплодной беременности. Ведущими осложнениями оказались антенатальная гибель и преждевременные роды.

Выявлено, что многоплодная беременность имеет более высокие риски неблагоприятных исходов, главным образом связанные с типом многоплодия.

Проведена оценка распределения монохориального и дихориального многоплодия в группах женщин, у которых беременность наступила спонтанно и в результате ЭКО, при этом наибольшее количество монохориальных двоен отмечалось при спонтанном зачатии.

### **Практическая значимость**

В связи с увеличением количества многоплодных беременностей и связанных с ними акушерских и неонатальных осложнений обоснована



необходимость поиска и внедрения в клиническую практику эффективных методов прогнозирования неблагоприятных исходов.

По результатам исследования установлена взаимосвязь между низкими показателями PAPP-A МоМ и  $\beta$ -ХГЧ МоМ и такими неблагоприятными исходами многоплодной беременности как антенатальная гибель плода и преждевременные роды.

Продемонстрированы различия между группами женщин с многоплодной беременностью, наступившей в результате ЭКО (группа ЭКО) и спонтанной беременностью (группа СБ): в группе СБ имело место достоверно большее количество преждевременных родов. Это обусловлено большей встречаемостью монохориального многоплодия в данной группе. Как известно, монохориальные двойни ассоциируются с большим количеством осложнений, связанных именно с особенностью единой плаценты. Это демонстрирует важность более тщательного дородового наблюдения женщин с монохориальными двойнями по сравнению с беременными дихориальными двойнями.

Эффективность пренатального биохимического скрининга первого триместра при многоплодной беременности с оценкой PAPP-A МоМ и  $\beta$ -ХГЧ МоМ показана не только с целью выделения групп риска анеуплоидий у плодов, но и для прогнозирования осложнений многоплодной беременности.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Уровень PAPP-A в группе многоплодных беременностей, наступивших в результате ЭКО, достоверно выше такового в группе спонтанных многоплодных беременностей. На величины показателей свободного  $\beta$ -ХГЧ и  $\beta$ -ХГЧ МоМ при многоплодии способ зачатия влияние не оказывает.
2. Многоплодная беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, ввиду меньшей частоты

монохориального многоплодия не является более угрожаемой в отношении преждевременных родов по сравнению со спонтанно наступившей многоплодной беременностью.

3. При монохориальной двойне риск задержки роста плода и маловесного плода достоверно выше, чем при дихориальной двойне независимо от способа зачатия. Вес плодов не различается у женщин, беременность которых наступила спонтанно, и у тех женщин, у которых беременность наступила в результате ЭКО.

4. Уровни PAPP-A MoM и  $\beta$  – ХГЧ MoM ниже 0,5 являются предиктором антенатальной гибели плодов при многоплодной беременности, наступившей в результате ЭКО и спонтанно с частотой 42,85% и 32,25%, соответственно.

#### **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику.**

Результаты исследования используются в клинической практике в ФГБУ «Национального Медицинского Исследовательского Центра им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ;

**Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации.** Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования – планирование, проведение, оценка и обобщение результатов. Соискатель принимала участие в проведении ультразвукового исследования первого триместра и консультирования по результатам биохимического анализа, курировала пациентов. Все исследования, проведенные пациентам, спланированы соискателем, включая анализ литературных данных, выбор методологии, разработку дизайна исследования. Соискатель курировала большинство пациентов, оформляла медицинскую документацию, вела обработку полученных данных с использованием надлежащих методов статистического анализа. Диссертанту принадлежит ведущая роль в написании научных статей по результатам работы.



**Апробация материалов диссертации.** Состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Протокол №8 от 17 марта 2020 года. Диссертация рекомендована к защите.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно по пунктам 1,2,3,4 паспорта акушерства и гинекологии.

**Материалы диссертации были представлены и доложены на** Международном симпозиуме «Фетальное неонатальное сердце. Путь во взрослую жизнь» 29.06-30.06.2020, Санкт-Петербург;

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего отечественных и зарубежных источников и приложений. Работа иллюстрирована 3 таблицами, 10 рисунками. Список литературы содержит 234 источников, из них 7 отечественных, 227 зарубежных источников.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из которых 4 представлены в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК», представленных в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ), и МНБД Scopus. 1 статья, опубликованная в зарубежном журнале, представлена в МНБД Web of Science, Scopus и PubMed.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Диссертационная работа выполнена с 2014 по 2019 гг. на базе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет).



Как известно, многоплодие связано с целым рядом осложнений. Одни из осложнений можно отнести к неспецифическим, т.е. такие же осложнения могут наблюдаться и при одноплодной беременности. Другие осложнения являются специфическими, то есть возникающими только при определенном типе многоплодия. К неспецифическим можно отнести преждевременные роды, малый вес при рождении, преэклампсию, развитие неврологического дефицита (детский церебральный паралич, ДЦП), сердечно-сосудистых заболеваний. Больше чем в половине случаев двойни рождаются раньше 37 недель для сравнения при одноплодной беременности данные события наблюдаются в 9,4 % случаев 14% двоен и 41% троен на сроке 28-32 недели гестации. При этом, на сегодняшний день, ни консервативное, ни хирургическое лечение не позволяет сократить количество преждевременных родов.

Неврологический дефицит занимает также значительную часть осложнений у этих детей. В частности, ДЦП развивается в 2,3 случаях на 1000 живорождений при одноплодной беременности, при этом основной причиной являются преждевременные роды и маленький вес при рождении, как следствие задержки роста плода. При двойне распространенность ДЦП достигает 13 случаев на 1000 живорождений, а при тройне - до 45 случаев на 1000 живорождений, соответственно. Как раннее родоразрешение, так и специфичные осложнения многоплодия могут приводить к более высокой распространенности ДЦП. Если сравнить монохориальное и дихориальное многоплодие, то неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы значительно выше встречаются в монохориальной двойне, и они связаны именно с данным видом плацентации. Вследствие особенностей монохориальной плаценты, а именно наличия анастомозов как по плодовой поверхности, так и интраплацентарно, у плодов могут сформироваться особые состояния, такое как фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС). Если формируется неодинаковое разделение территории плаценты, развивается синдром селективной задержки роста плода (сЗРП). Синдром анемии-

полициемии (САП) – еще одно специфическое осложнение монохориального многоплодия. САП может развиваться как самостоятельно, так и после лазерной коагуляции анастомозов при ФФТС. Речь идет о микро-анастомозах в толще плацентарной ткани диаметром не более 1 мм. Синдром обратной артериальной перфузии (СОАП) связан с более поздним делением зиготы и аномальным формированием сердца одного из плодов («кардиальный» плод). Эти синдромы объединяет несбалансированное распределение крови между плодами в монохориальной двойне. Все это вместе приводит к тому, что при монохориальной двойне уровень перинатальной смертности значительно превосходит таковой при дихориальной двойне (2.8% vs 1.6%).

В связи с высокими рисками, сопровождающими многоплодие во всем мире, специалистами охраны материнства и детства предпринимаются меры по ранней диагностике возможных осложнений и их предотвращению. Среди них особое место занимает комбинированный скрининг первого триместра.

### **Пренатальный скрининг 1 триместра беременности**

Целью комбинированного скрининга I триместра, рекомендованного Порядком оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология N 1130н от 20 октября 2020 г., является выявление группы высокого риска по наличию хромосомной патологии у плода, а также риска развития таких возможных акушерских осложнений, как преэклампсия, определение нарушения нормальной плацентации и ассоциированных с ней осложнений. Комбинированный скрининг включает в себя комплексную оценку данных анамнеза (возраст, этническая принадлежность, вес, способ наступления беременности), ультразвукового исследования (УЗИ плода - толщина воротникового пространства, визуализация носовой кости, характер кровотока в венозном протоке, и кровотока через трикуспидальный клапан) и биохимических маркеров сыворотки крови – PAPP-A и  $\beta$ -ХГЧ. Данный скрининг в отношении диагностики анеуплоидий обладает высокой чувствительностью (до 95%), при этом частота ложноположительных



результатов для многоплодной беременности не превышает 5%. При использовании только двух параметров, таких как возраст матери и толщина воротникового пространства, чувствительность метода снижается до 83%. Оценка уровней синтезируемых синцитиотрофобластом PAPP-A и свободного  $\beta$ -ХГЧ при проведении комбинированного скрининга I триместра, напрямую влияющих на характер имплантации и последующее развитие плаценты, может быть применена не только для установления степени риска хромосомной патологии у плодов, но и для прогнозирования состояний, связанных с нарушениями имплантации и плацентации, таких как преждевременные роды, задержка роста плода, рождение ребенка, маловесного к сроку, антенатальная гибель одного или двух плодов.

Комбинированный скрининг рекомендован к проведению в период 11+0 до 13+6 недель беременности в период, когда копчико-теменной размер плода (КТР) составляет от 45 до 84 мм. В случае спонтанной многоплодной беременности для определения срока беременности должна быть использована величина КТР большего плода. Срок беременности, наступившей в результате ЭКО, рассчитывается исходя из даты переноса и возраста эмбриона на момент его переноса в полость матки.

Кроме того, важнейшей задачей УЗИ в первом триместре при многоплодии является установление хориальности беременности и числа амнионов. Хориальность определяют, ориентируясь на толщину и форму мембраны в месте присоединения амниотической оболочки к плаценте в виде Т-признака при монохориальной и  $\lambda$ -признака при дихориальной плаценте. При установлении вида беременности следует внимательно изучить разделяющую мембрану. В случае ДХДА беременности двойней плоды разделены толстой перегородкой, образованной в центре слоем из двух слившихся между собой хориальных мембран с двумя тонкими амниотическими оболочками по периферии, по одной с каждой стороны, в виде знака “лямбда” ( $\lambda$ -признак) в месте прикрепления к плаценте. МХДА беременность двойней отличает наличие мембраны, состоящей только из



соединенных между собой двух тонких амниотических оболочек, которая разделяет плоды и имеет в месте прикрепления вид буквы “Т” (Т-признак). При наличии единого амниона устанавливается монохориальная моноамниотическая двойня, наблюдение и родоразрешение которой ввиду высокого риска развития осложнений должно осуществляться в условиях стационара III уровня.

Проведение пренатального скрининга первого триместра регламентировано в период, когда копчико-теменной размер плода (КТР) составляет от 45 до 84 мм (то есть в сроки 11<sup>+0</sup> до 13<sup>+6</sup> недель беременности).

### **Биохимический этап скрининга**

Оценка сывороточных белков в те же временные интервалы, что и УЗИ является дополнительным компонентом комбинированного пренатального скрининга для анализа индивидуального риска анеуплоидии у плода. При этом полученное значение концентрации белка конвертируется в значение МоМ (multiple of median). При трисомии 21 хромосомы у плода на 12 неделе беременности концентрация  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови беременной женщины увеличена (около 2 МоМ) по сравнению с нормальными значениями для данного срока беременности, тогда как концентрация РАРР-А снижена (около 0,5 МоМ). При этом степень различия концентрации  $\beta$ -ХГЧ при трисомии 21 хромосомы и при нормальном кариотипе возрастает при увеличении срока беременности, тогда как степень различий в концентрации РАРР-А уменьшается. Эти временные изменения уровней биохимических маркеров и их зависимость от такого показателя, как вес беременной женщины, должны быть учтены при определении методики расчета определения индивидуального риска для конкретной пациентки. Ультразвуковые и биохимические маркеры могут обеспечить при комбинированном использовании более высокую эффективность по сравнению с изолированным применением одного из этих маркеров. Определение величины ТВП плода при ультразвуковом исследовании и концентрации  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А в сыворотке крови при биохимическом исследовании в рамках комбинированного

скрининга позволяет выявить 90% плодов с хромосомной патологией при повышении частоты ложно-положительных результатов теста на 1% по сравнению с частотой ложно-положительных результатов скрининга только трисомии 21 хромосомы. Принципиально новый этап развития метода биохимического скрининга был начат с внедрением технологии, которая обеспечивает автоматизированное, точное и воспроизводимое определение концентраций биохимических маркеров в образце крови матери в течение 30 минут. Это позволило осуществить проведение ультразвукового и биохимического тестирования как части медико-генетического консультирования в рамках одного посещения клиники для оценки индивидуального риска на ранних этапах беременности — OSCAR (One-Stop Clinic for Assessment of Risk).

## **Материалы и Методы**

Настоящее исследование было ретроспективным и включало анализ данных медицинских карт беременных двойней, которые наблюдались в консультативно-диагностическом отделении ФГБУ «Национального Медицинского Исследовательского Центра им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Медико-генетической консультации Ленинградской Областной Клинической Больницы в период 2012-2019 гг. В число наблюдаемых беременных вошли пациентки, принявшие участие в наших исследованиях. Данные были обобщены, дополнены и пересчитаны на основе перераспределения по группам сравнения с учетом критериев включения и не включения, описанных ниже.

Все женщины подписали добровольное информированного согласие, позволяющее использовать деидентифицированные данные биохимического и ультразвукового исследований для исследовательских целей.

### **Критерии включения и не включения**

#### **Критерии включения пациенток в исследование:**



- Многоплодная беременность
- Срок гестации 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> нед.
- Наличие информированного согласия
- Наличие документированных в медицинских картах сведений о течении и исходе беременности.

**Критерии не включения пациенток в исследование:**

- Одноплодная беременность
- Многоплодие более высокого порядка (тройни)
- Анеуплоидия по результатам биопсии хориона
- Преэклампсия

На этапе подготовки исследования были отобраны медицинские карты 347 женщин с многоплодной беременностью. При анализе было установлено, что средняя и тяжелая преэклампсия имела место только у 5 женщин, что не позволило включить данных пациенток в исследование.

После исключения пациенток с не полностью документированными сведениями о течении и исходах беременности, тройнями, и другими характеристиками, не соответствующими критериям включения и невключения, были отобраны медицинские карты 302 женщин, вошедших в исследование. Медиана их возраста составила 31,0 год (28,0; 34,5).

Были сформированы группы пациенток, у которых беременность двойней наступила в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ) и женщин со спонтанно наступившей беременностью двойней. В группу женщин, у которых беременность двойней наступила в результате ЭКО, вошли 115 (38,1%) женщин (группа ЭКО). В группу женщин, у которых беременность наступила в результате спонтанного зачатия (группа СБ) вошли 187 (61,9%) женщин. Возраст женщин из группы ЭКО оказались достоверно старше (32,0 года [29,0; 35,3]), нежели чем у пациенток из группы СБ (30,0 лет [26,0; 33,0]) ( $p < 0,0001$ ).



## Методы исследования

Ультразвуковой этап скрининга выполнялся на аппаратах Voluson E8 (General Electric, США) в акушерско-гинекологическом режиме, адаптированном для выполнения исследования в 1 триместре беременности. Комбинированный скрининг I триместра направлен на исключение хромосомной патологии плодов. Скрининг включает определенный алгоритм ультразвукового исследования (УЗИ), учет анамнестических данных и биохимических маркеров сыворотки крови – PAPP-A и  $\beta$ -ХГЧ.

Оценка проводится в период, когда копчико-теменной размер (КТР) составляет от 45 до 84 мм (то есть в сроки 11+0 до 13+6 нед беременности) регламентированные Fetal Medicine Foundation.

Ультразвуковая оценка предполагает анализ таких параметров как толщина воротникового пространства (ТВП), пульсационный индекс (ПИ) в венозном протоке (ВП), состоятельность трикуспидального клапана (наличие/отсутствие регургитации), а также частота сердечных сокращений (ЧСС).

Кровь для анализа уровня сывороточных белков получали посредством венепункции кубитальной вены в пробирку с активатором свертывания после 15 мин покоя в положении лежа. После этого пробирку центрифугировали при ускорении 3000 g в течение 15 мин. Образец сыворотки крови помещали для анализа в анализатор Kryptor (Brahms, Германия).

Согласно существующим рекомендациям, риск хромосомной патологии согласно оценки биохимических маркеров рассчитывают с учетом влияния срока беременности на концентрацию этих белков. При этом полученное значение концентрации белка конвертируется в значение в МоМ (multiple of median). Референсные значения МоМ получены для каждой недели беременности при измерении концентрации данного белка у женщин при неосложненном течении беременности. По существу, получены распределения Гаусса для десятичного логарифма ТВП в МоМ при трисомии 21 хромосомы и при нормальном кариотипе, и вершина распределения при определенном значении МоМ будет представлять собой величину отношения

правдоподобия для трисомии 21 хромосомы, которую необходимо использовать для вычисления из величины исходного риска по возрасту матери значения индивидуального риска. При дихориальной двойне показатель рассчитывается для каждого плода отдельно (при гибели одного плода из дихориальной двойни биохимический скрининг не проводится, и расчет производится только по материнскому возрасту и толщине воротникового пространства).

### **Методы статистического анализа**

Статистический анализ выполнялся в несколько этапов. Определение нормальности распределения количественных показателей оценивался с помощью метода Колмогорова-Смирнова. Ввиду ненормального распределения всех количественных показателей (кроме возраста), для описания центральной тенденции преимущественно использовалась медиана и межквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения количественных переменных использовался U критерий Манна-Уитни. При анализе частоты антенатальной гибели плода между группами использовался критерий хи-квадрат Пирсона, а также точный тест Фишера.

Корреляционный анализ выполнялся для оценки простых связей между переменными, с использованием попарной ранговой корреляции Спирмена.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

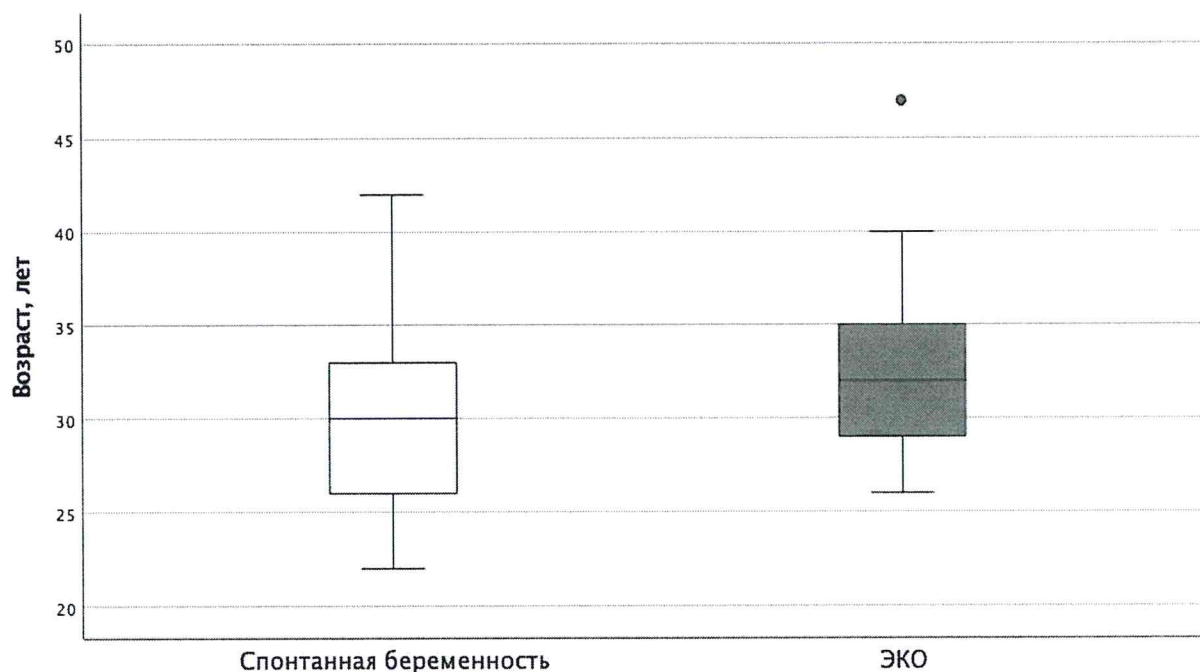
Статистический анализ производился при использовании пакета программ IBM SPSS 25.0 для операционной системы Mac OS (IBM, США).

### **Результаты**

Из 302 соответствующих критериям включения женщин были сформированы группы из 115 женщин (38,1%), у которых беременность двойнями наступила в результате проведения процедуры ЭКО (группа ЭКО), и 187 (61,9%) женщин, у которых беременность двойнями наступила спонтанно (группа СБ). При этом женщины в группе ЭКО оказались несколько



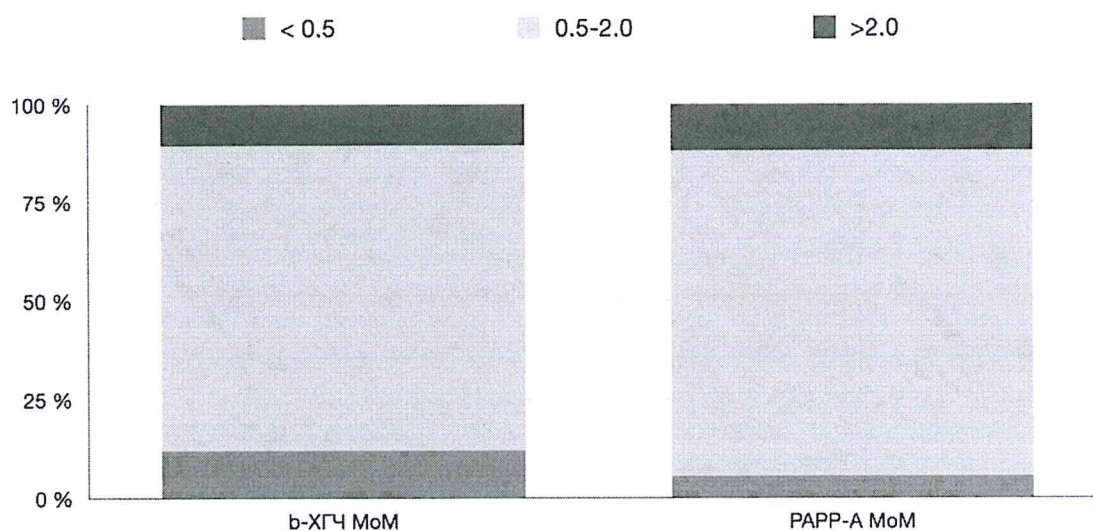
старше (32,0 года [29,0; 35,3]), чем женщины в группе СБ (30,0 лет [26,0; 33,0]), разница была статистически значимой ( $p < 0,0001$ ) (Рис.1).



**Рисунок 1.** Различия в возрасте среди пациенток со спонтанно наступившей беременностью и беременностью, наступившей в результате ЭКО ( $p < 0,001$ ).

Монохориальных двоен было 53 из 302 беременностей (17,5%), дихориальных – 249 из 302 беременностей (82,5%). Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости дихориальных двоен при беременностях, наступивших в результате ЭКО. При этом она оказывается статистически достоверно больше частоты встречаемости дихориальных двоен при спонтанных беременностях (94,78% vs. 74,87%,  $\chi^2=19,520$ ,  $p < 0,001$ ).

Диапазон нормальных значений  $\beta$  – ХГЧ МоМ и PAPP-A МоМ принят равным 0,5-2,0. Среди всех пациенток показатель  $\beta$  – ХГЧ МоМ в пределах нормальных значений отмечен у 235 женщин (77,81%);  $\beta$  – ХГЧ МоМ ниже нормальных значений – у 36 пациенток (11,92%), выше нормальных значений – у 31 пациентки (10,26%). (Рис.2)



**Рисунок 2.** Распределение пациенток в зависимости от показателя  $\beta$ -ХГЧ МоМ или PAPP-A МоМ.

Показатель PAPP-A МоМ в пределах нормальных значений был отмечен у 249 пациенток (82,45%); PAPP-A МоМ ниже нормальных значений – у 17 пациенток (5,62%), выше нормальных значений – у 36 пациенток (11,92%) (Рис.2).

Срок родоразрешения в группах сравнения не различался ( $p = 0,373$ ), в среднем беременность продолжалась 37 1/7 [34; 38 5/7] недель в группе СБ и 37 [33; 38 6/7] недель в группе ЭКО. Также, не было обнаружено статистически значимых различий в частоте ранних преждевременных родов: роды на 22-34 неделях отмечались у 23,24% женщин из группы СБ и у 23,68% женщин из группы ЭКО, соответственно ( $\chi^2=0,006$ ,  $p=0,939$ ).

Вместе с тем в группе монохориальных двоен беременность продолжалась 36 [32; 38] недель, а в группе дихориальных двоен – 37 5/7 [34; 39] недель. Различия при этом были статистически значимыми ( $p=0,024$ ).

Родоразрешение путем кесарева сечения в группе СБ имело место у 58,06%, а в группе ЭКО – у 62,96% женщин ( $\chi^2=0,562$ ,  $p = 0,454$ ).



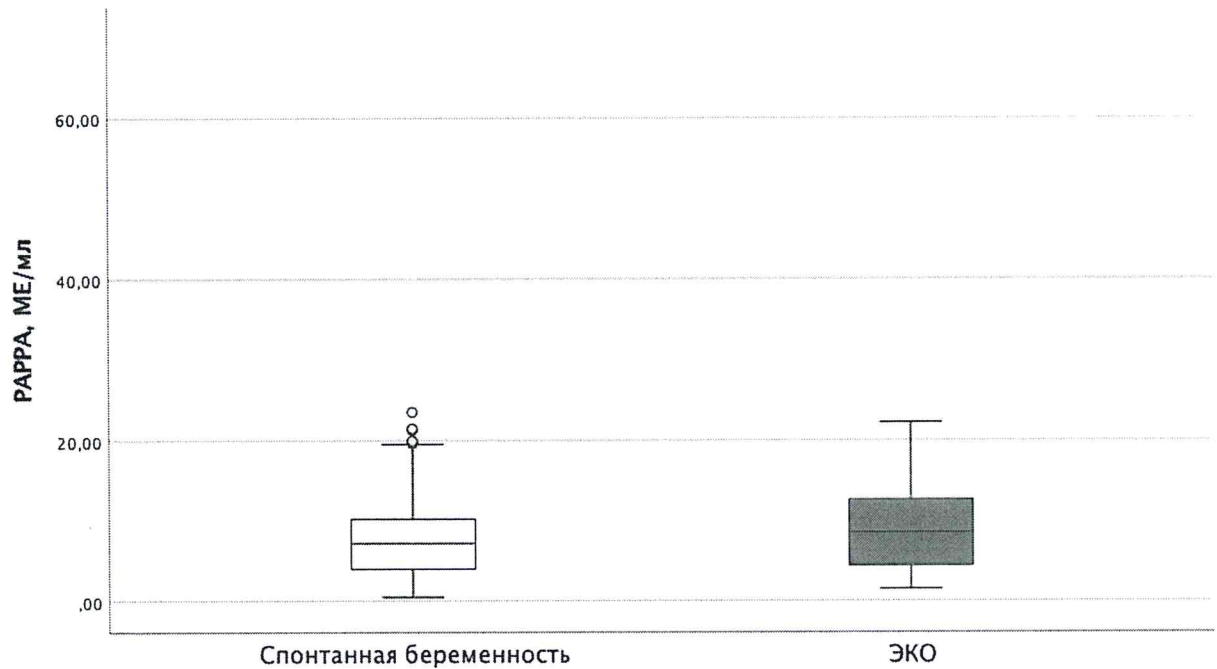
Средний вес плодов значимо не различался между группами СБ и ЭКО ( $p = 0,956$  и  $p = 0,854$  для первого и второго плода соответственно). При этом средний вес плодов отличался в группах, сформированных на основе хориальности. Медиана веса первого и второго плодов в группе монохориальных двоен составила 2285 г [1482,50;2762,50] и 2300 г [1475,00;2600,00], в группе дихориальных двоен – 2535 г [2100,00; 2950,00] и 2500 г [2000,00; 2904,00] для каждого из плодов ( $p = 0,013$  и  $p = 0,008$ , соответственно).

Уровень свободного  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови (среднее значение с вычетом осложненных беременностей) в группе спонтанных беременностей составил 68,06 МЕ/мл [49,05; 88,98], а в группе беременностей, наступивших в результате ЭКО – 71,20 МЕ/мл [59,77; 122,00], ( $p=0,108$ ). Различия не были статистически значимыми.

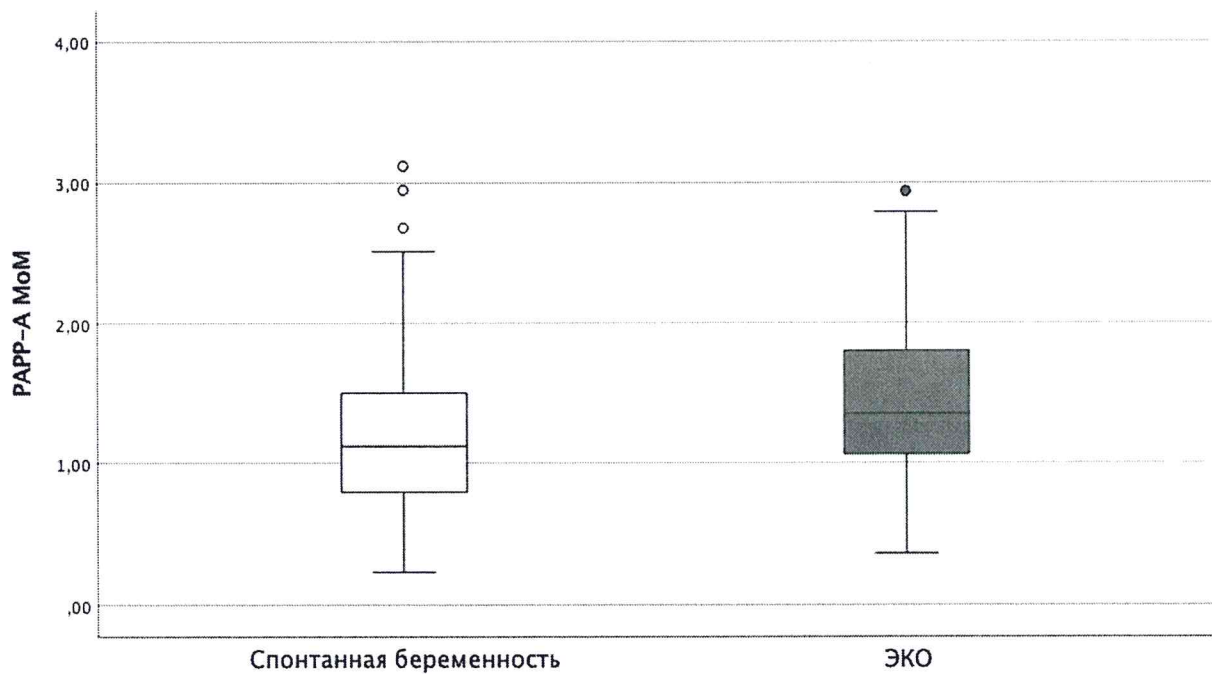
Показатель  $\beta$ -ХГЧ МоМ (среднее значение с вычетом осложненных беременностей) в группе СБ составил 0,96 [0,71; 1,28], а в группе ЭКО – 0,91 [0,73; 1,58] ( $p=0,624$ ). Различия не были статистически значимыми.

Уровень PAPP-A (среднее значение с вычетом осложненных беременностей) в группе СБ составил 7,45 МЕ/мл [4,45; 10,16], а в группе ЭКО – 9,67 МЕ/мл [5,69; 13,27] ( $p=0,012$ ). Различия были статистически значимыми (Рисунок 3).

Показатель PAPP-A МоМ (среднее значение с вычетом осложненных беременностей) в контрольной группе составил 1,12 [0,87; 1,52], а в исследуемой группе – 1,41 [1,15; 1,78] ( $p<0,006$ ). Различия были статистически значимыми. (Рисунок 4).



**Рисунок 3.** Различия в содержании белка PAPPA в сыворотке крови пациенток, чья беременность двойней наступила спонтанно, и в результате процедуры ЭКО, ( $p=0,012$ ).<sup>o</sup>- данные находятся за пределами нормального распределения значений.



**Рисунок 4.** Различия в рассчитываемом показателе PAPPA MoM у пациенток, чья беременность двойней наступила спонтанно, и в результате процедуры ЭКО, ( $p<0,0006$ ).<sup>o</sup>- данные находятся за пределами нормального распределения значений.

Всего у 17 пациенток (5,62%) показатель PAPPA MoM был ниже нижней границы референсного интервала ( $<0,5$  MoM). В группе ЭКО таких



женщин было 9 (52,94%), в группе СБ – 8 (47,05%). Среди этих 17 пациенток монохориальную двойню вынашивали было 3 (17,64%), а дихориальную – 14 (82,35%) женщин. В этой группе уровень свободного  $\beta$  – ХГЧ составил 80,00 МЕ/мл (42,28-112,10); показатель  $\beta$  – ХГЧ МоМ составил 1,15 (0,54-1,91).

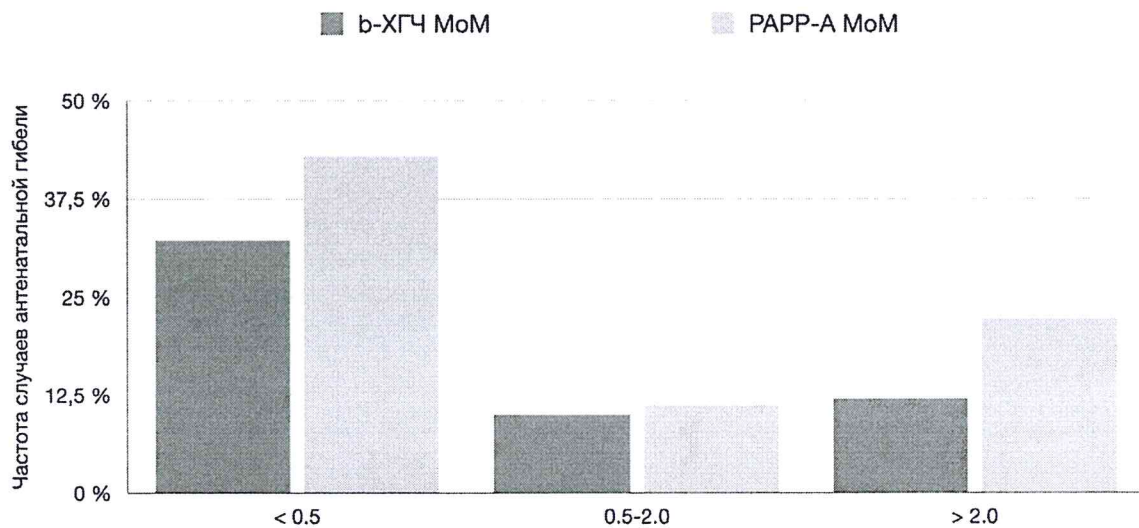
Показатель PAPP-A МоМ превышал верхнюю границу референсных значений ( $>2,0$ ) у 36 пациенток (11,92%). При дихориальном многоплодии показатель PAPP-A МоМ $>2,0$  наблюдался в 30 случаях (83,3%); при монохориальном многоплодии – в 6 случаях (16,66%); у 19 женщин из 36 (52,77%) беременность наступила в результате ЭКО, а у 17 из 36 (47,72%) – спонтанно. Антенатальная гибель плода наступила у 2-х женщин (11,76%) из 17, забеременевших спонтанно, и у 6 из 19 женщин (31,58%), забеременевших в результате ЭКО.

В подгруппе показателя PAPP-A МоМ ниже референсных значений антенатальная гибель плода встречалась с частотой 35,29 % (6/17), в подгруппе PAPP-A МоМ в пределах референсных значений – 11,24 % (28/249), а в подгруппе PAPP-A МоМ выше референсных значений с частотой 22,22% (8/36). Различия между подгруппой с показателем PAPP-A МоМ  $< 0,5$  и подгруппой с показателем PAPP-A МоМ 0,5-2,0 статистически значимы ( $\chi^2=8,256$ ;  $p=0,005$ ) (Рис. 5). Различия между подгруппой с показателем PAPP-A МоМ в пределах референсных значений (0,5-2,0) и подгруппой с показателем PAPP-A МоМ выше референсных значений ( $>2,0$ ), а также между подгруппами с показателями PAPP-A МоМ  $<0,5$  и  $>2,0$  были незначимыми ( $\chi^2=3,434$ ;  $p=0,064$  и  $\chi^2=1,015$ ;  $p=0,314$  соответственно).

У 36 женщин показатель  $\beta$ -ХГЧ МоМ составил  $<0,5$ . В этой подгруппе показатель PAPP-A МоМ составил 0,79 (0,57-1,33), соответственно. В данной подгруппе монохориальных беременностей было 4 (12,9%), дихориальных – 27 (87,1%). У 16 женщин (51,6%) беременность наступила спонтанно, у 15 (48,4%) - в результате ЭКО.

В подгруппе показателя  $\beta$  – ХГЧ МоМ ниже референсных значений антенатальная гибель плода встречалась с частотой 27,78 % (10/36), в

подгруппе  $\beta$  – ХГЧ МоМ, соответствующего референсным значениям – 8,93% (21/235), в подгруппе  $\beta$  – ХГЧ МоМ выше референсных значений – 9,67 % (3/31). Различия между подгруппами с показателем  $\beta$  – ХГЧ МоМ  $< 0,5$  и подгруппой с показателем  $\beta$  – ХГЧ МоМ 0,5-2,0 статистически значимы ( $\chi^2=10,940$ ;  $p<0,001$  (рис. 5). Различия между подгруппой с показателем  $\beta$  – ХГЧ МоМ в пределах референсных значений (0,5-2,0) и подгруппой с показателем  $\beta$  – ХГЧ МоМ выше референсных значений ( $>2,0$ ), а также между подгруппами с показателями  $\beta$  – ХГЧ МоМ  $<0,5$  и  $>2,0$  были незначимыми ( $\chi^2=0,018$ ;  $p=0,893$  и  $\chi^2= 3,490$ ;  $p=0,062$ , соответственно).



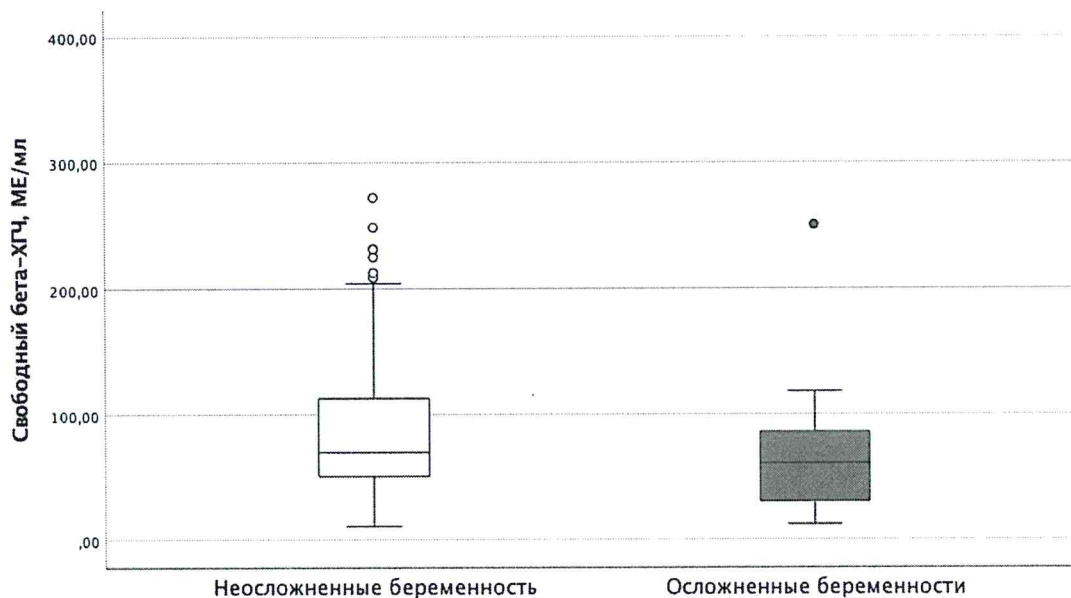
**Рисунок 5.** Различия в частоте случаев антенатальной гибели в подгруппах, имеющих показатели МоМ сывороточных белков PAPP-A и  $\beta$ -ХГЧ, ниже ( $<0,5$ ), в пределах (0,5-2,0) и выше ( $>2,0$ ) референсных значений, соответственно.

Аntenатальная гибель одного плода встречалась с частотой 11,25 % (34/302), двух плодов – 1,98 % (6/302). Частота наступления смерти одного плода не значимо отличалась между двойнями при спонтанной беременности

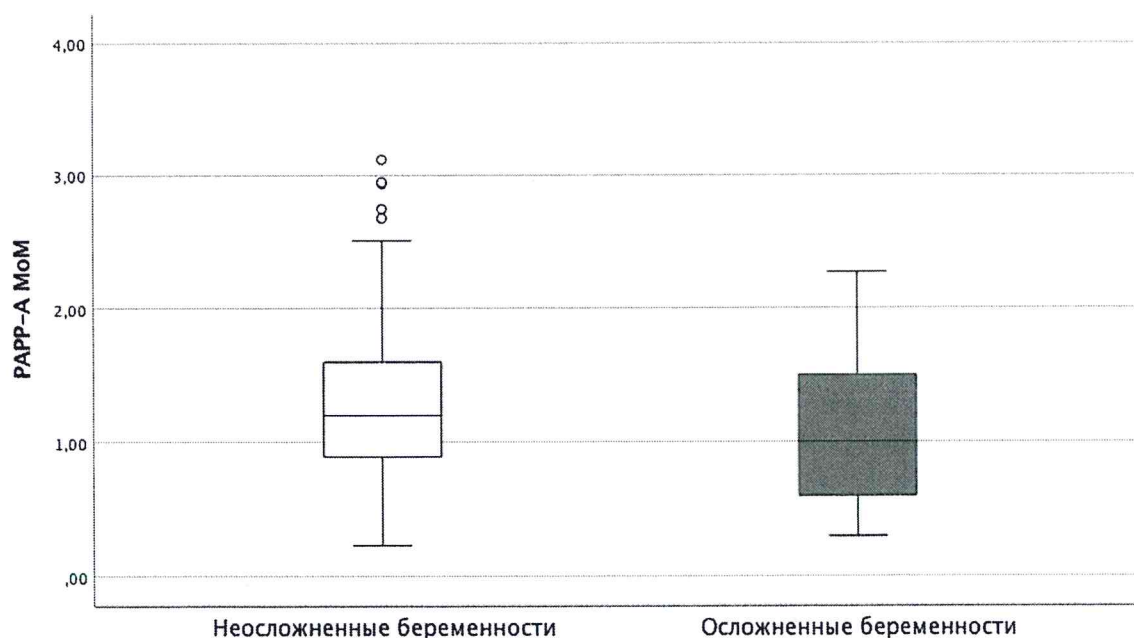


и двойнями при беременности в результате ЭКО ( $\chi^2=2,166$ ;  $p = 0,142$ ), а также между моно- и дихориальными двойнями ( $\chi^2=1,216$ ;  $p = 0,271$ ).

Значения свободного  $\beta$ -ХГЧ (Рис.6) и РАРР-А МоМ (Рис.7) были статистически значимо выше в группе неосложненных беременностей в сравнении с осложненными.



**Рисунок 6.** Различия в содержании  $\beta$  – ХГЧ в сыворотке крови среди пациенток, у которых беременность двойней закончилась рождением живых детей и тех, беременность которых осложнилась наступлением антенатальной гибели плода ( $p<0,006$ ).  $^{\circ}$ -данные находятся за пределами нормального распределения значений.



**Рисунок 7.** Различия в рассчитываемом показателе PAPP-A МоМ среди пациенток, у которых беременность двойней закончилась рождением живых детей и тех, беременность которых осложнилась наступлением антенатальной гибели плода, ( $p < 0,020$ ). °-данные находятся за пределами нормального распределения значений.

При использовании регрессии Кокса для анализа выживаемости мы обнаружили, что с увеличением возраста пациентки на один год риск антенатальной гибели плода возрастает в 1,21 раза (ОШ- 1,21, 95% ДИ= 1,02-1,43,  $p=0,027$ ).

Ранние преждевременные роды (22-34 недели) встречались в 65 (21,5%) случаях из 302 беременностей – 21 случай из 65 (32,3%) имел место у женщин из группы ЭКО, 44 из 65 (67,7%) – у женщин из группы СБ, соответственно. Частота преждевременных родов от общего числа беременностей в группе ЭКО составила 18,26%, а в группе СБ 23,52%, соответственно. Частота ранних преждевременных родов в подгруппе беременных монохориальными двойнями составила 18 преждевременных родов из 53 монохориальных двоен (33,96%). Частота ранних преждевременных родов в подгруппе беременных дихориальными двойнями составила 47 преждевременных родов из 249 дихориальных двоен (18,88%). Различия были статистически достоверны ( $\chi^2 = 5,889$ ,  $p=0,016$ ).

В подгруппе показателя PAPP-A МоМ ниже референсных значений преждевременные роды (22-34 недели) не встречались (0 из 17), в подгруппе PAPP-A МоМ в пределах референсных значений – 21,29 % (53 из 249), а в подгруппе PAPP-A МоМ выше референсных значений с частотой 30,55% (11 из 36). Различия между подгруппой с показателем PAPP-A МоМ  $< 0,5$  и подгруппой с показателем PAPP-A МоМ 0,5-2,0 были статистически значимы ( $p=0,03$ ). Различия в количестве преждевременных родов между подгруппой с показателем PAPP-A МоМ в пределах референсных значений (0,5-2,0) и подгруппой с показателем PAPP-A МоМ выше референсных значений ( $>2,0$ ) были статистически не значимы ( $\chi^2=1,552$ ,  $p=0,21$ ), в то время как они



отличались между подгруппами с показателями PAPP-A МоМ  $<0,5$  и  $>2,0$  ( $p=0,01$ ).

В подгруппе показателя  $\beta$  – ХГЧ МоМ ниже референсных значений преждевременные роды встречались с частотой 16,66 % (6 из 36), в подгруппе  $\beta$  – ХГЧ МоМ, соответствующего референсным значениям – 19,14 % (45 из 235), в подгруппе  $\beta$  – ХГЧ МоМ выше референсных значений с частотой 22,58 % (7 из 31). Различия между подгруппами с показателем  $\beta$  – ХГЧ МоМ  $<0,5$  и подгруппой с показателем  $\beta$  – ХГЧ МоМ 0,5-2,0 статистически не значимыми ( $\chi^2=0,001$  ;  $p=0,97$ ). Различия в количестве преждевременных родов между подгруппой с показателем  $\beta$  – ХГЧ МоМ в пределах референсных значений (0,5-2,0) и подгруппой с показателем  $\beta$  – ХГЧ МоМ выше референсных значений ( $>2,0$ ), а также между подгруппами с показателями  $\beta$  – ХГЧ МоМ  $<0,5$  и  $>2,0$  были статистически не значимыми ( $\chi^2=0,308$ ;  $p=0,579$  и  $\chi^2=0,144$ ;  $p=0,705$ , соответственно).

В группе с показателем PAPP-A МоМ ниже референсных значений ( $<0,5$ ) одна беременность (1/17; 5,88%) прервалась на сроке 10 недель. В остальных случаях роды наступили после 36 недель.

## ВЫВОДЫ

- 1) Сывороточные белки PAPP-A и  $\beta$ -ХГЧ, являются ранними информативными предикторами исходов многоплодной беременности, наступившей спонтанно или в результате проведения процедуры ЭКО.
- 2) Показатель PAPP-A МоМ в первом триместре в сыворотке крови женщин с многоплодной беременностью, наступившей спонтанно, достоверно ниже (1,12), чем у женщин с многоплодной беременностью, наступившей в результате ЭКО (1,41) ( $p<0,006$ ).
- 3) При показателе PAPP-A МоМ ниже референсных значений ( $<0,5$ ) ранние преждевременные роды у женщин с многоплодной беременностью не

встречались, в то время как при показателе, соответствующем референсным значениям (0,5-2,0) – в 21,29 %. Различия статистически значимы ( $p=0,03$ ). При показателе  $\beta$  – ХГЧ МоМ ниже референсных значений ( $<0,5$ ) преждевременные роды у женщин с многоплодной беременностью встречались с частотой 16,66% (6/36 случаев), в то время как при показателе, соответствующем референсным значениям (0,5-2,0) – в 19,14% (45/235 случаев). Различия статистически недостоверны ( $\chi^2=0,001$ ;  $p=0,97$ ).

4) Медиана веса плодов в группе монохориальных двоен составила 2285 г [1482,50; 2762,50] и 2300 г [1475,00; 2600,00], в группе дихориальных двоен – 2535 г [2100,00; 2950,00] и 2500 г [2000,00; 2904,00] для каждого из плодов ( $p = 0,013$  и  $p = 0,008$  соответственно), что указывает на более высокий риск задержки роста плода и маловесного плода при монохориальных двойнях независимо от способа зачатия.

5) Антенатальная гибель плода встречалась с сопоставимой частотой вне зависимости от способа зачатия ( $\chi^2=2,166$ ;  $p=0,142$ ), и вида плацентации ( $\chi^2=1,216$ ;  $p=0,271$ ).

6) При показателе PAPP-A МоМ ниже референсных значений ( $<0,5$ ) антенатальная гибель плода у женщин с многоплодной беременностью наблюдалась в 35,29% (6/17 случаев), в то время как при показателе, соответствующем референсным значениям (0,5-2,0) – в 11,24% (28/249 случаев). Различия статистически достоверны ( $\chi^2=8,256$ ;  $p=0,005$ ). При показателе  $\beta$  – ХГЧ МоМ ниже референсных значений ( $<0,5$ ) антенатальная гибель плода у женщин с многоплодной беременностью встречалась с частотой 27,78% (10/36 случаев), в то время как при показателе, соответствующем референсным значениям (0,5-2,0) – в 8,93% (21/235 случаев). Различия статистически достоверны ( $\chi^2=10,940$ ;  $p<0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе комбинированного скрининга I триместра оценку содержания ассоциированного с беременностью белка-A плазмы (PAPP-A) и



напрямую влияющего на имплантацию и развитие плаценты вырабатываемого плацентой хорионического гонадотропина человека - $\beta$  ( $\beta$ -ХГЧ) в сыворотке крови следует выполнять не только с целью определения рисков хромосомных аномалий у плода, ЗРП, ранней и поздней преэклампсии, но и для прогнозирования других неблагоприятных исходов многоплодной беременности (АГП и преждевременные роды) независимо от способа ее наступления.

2. В группу риска по развитию преждевременных родов следует относить беременных не только с моно- но и с дихориальной двойней при спонтанно наступившей беременности вне зависимости от показателей PAPP-A МоМ и  $\beta$ -ХГЧ МоМ.

3. Монохориальные многоплодные двойни требуют большей настороженности при ведении беременности с точки зрения более высоких рисков развития задержки роста плода и рождения маловесных плодов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА	артерио-артериальный (анастомоз)
АВ	артерио-венозный (анастомоз)
АГП	антенатальная гибель плода
АФП	альфа-фетопротеин
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ДХ	дихориальная (беременность)
ДХДА	дихориальная диамниотическая (беременность/двойня)
ДЦП	детский церебральный паралич
ЗРП	задержка роста плода
ИКСИ	интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИПФР	инсулиноподобный фактор роста
КСК	кривые скорости кровотока
КТГ	кардиотокография

КТР	копчико-теменной размер
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛПР	ложно-положительные результаты
MoM	multiple of median, кратное медианы (степень отклонения показателя от медианы)
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСС	максимальная систолическая скорость
МХ	монохориальная (беременность)
МХДА	монохориальная диамниотическая (беременность/двойня)
ПМП	предполагаемая масса плода
САП	синдром анемии-полицитемии
СБ	спонтанная беременность
сЗРП	синдром задержки развития плода
СМА	средняя мозговая артерия
СОАП	синдром обратной артериальной перфузии
ТВП	толщина воротникового пространства
ТТГ	тиреотропный гормон
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ФФТС	фето-фетальный трансфузионный синдром
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ACOG	Американский колледж акушерства и гинекологии
ISUOG	Международное общество ультразвука в акушерстве и гинекологии
РАРР-А	ассоциированный с беременностью протеин А
$\beta$ -ХГЧ	бета-субъединица хорионического гонадотропина человека

### Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатные работ, из которых 4 представлены в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых



научных журналов и изданий ВАК», представленных в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ), и МНБД Scopus. 1 статья, опубликованная в зарубежном журнале, представлена в МНБД Web of Science, Scopus и PubMed.

1. Цибизова В.И., Говоров И.Е., Первунина Т.М., Комличенко Э.В., Кудряшова Е.К., Блинов Д.В., Макацария А.Д., Ди Ренцо Д.К.

Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности. Часть I: сравнительный анализ сывороточных белков PAPP-A и b-ХГЧ при беременности, наступившей спонтанно или в результате экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020; 14(1): 25-33  
DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1

2. Цибизова В.И., Говоров И.Е., Первунина Т.М., Комличенко Э.В., Кудряшова Е.К., Блинов Д.В., Макацария А.Д., Ди Ренцо Д.К.

Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности. Часть II: сывороточные белки PAPP-A и b-ХГЧ как маркеры неблагоприятных исходов беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020; 14(1): 34-43  
DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1

3. Clereci G., Romanelli M., Tosto V., Tsibizova V., & Di Renzo G.C.

Fetal transient tricuspid valve regurgitation sonographic features and clinical evolution. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019; 1-5.  
DOI 10.1080/14767058.2019.1667326

4. Цибизова В.И., Говоров И.Е., Аверкин И.И., Хамани Н.М., Блинов Д.В.

Оценка медицинских технологий в акушерстве: преимущества индивидуального консервативного ведения монохориальной беременности, осложненной синдромом обратной артериальной перфузии, перед хирургическим вмешательством. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13(1): 35-41  
DOI:10.17749/2070-4909.2020.13.1.35-41

5.Цибизова В.И., Блинов Д.В., Бицадзе В.О., Первунина Т.М., Комличенко Э.В., Говоров И.Е., Кудряшова Е.К., Аверкин И.И.

Аntenатальная гибель плода при многоплодной беременности: возможно ли раннее прогнозирование? *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020; 14(6): 602-612.

DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.199