

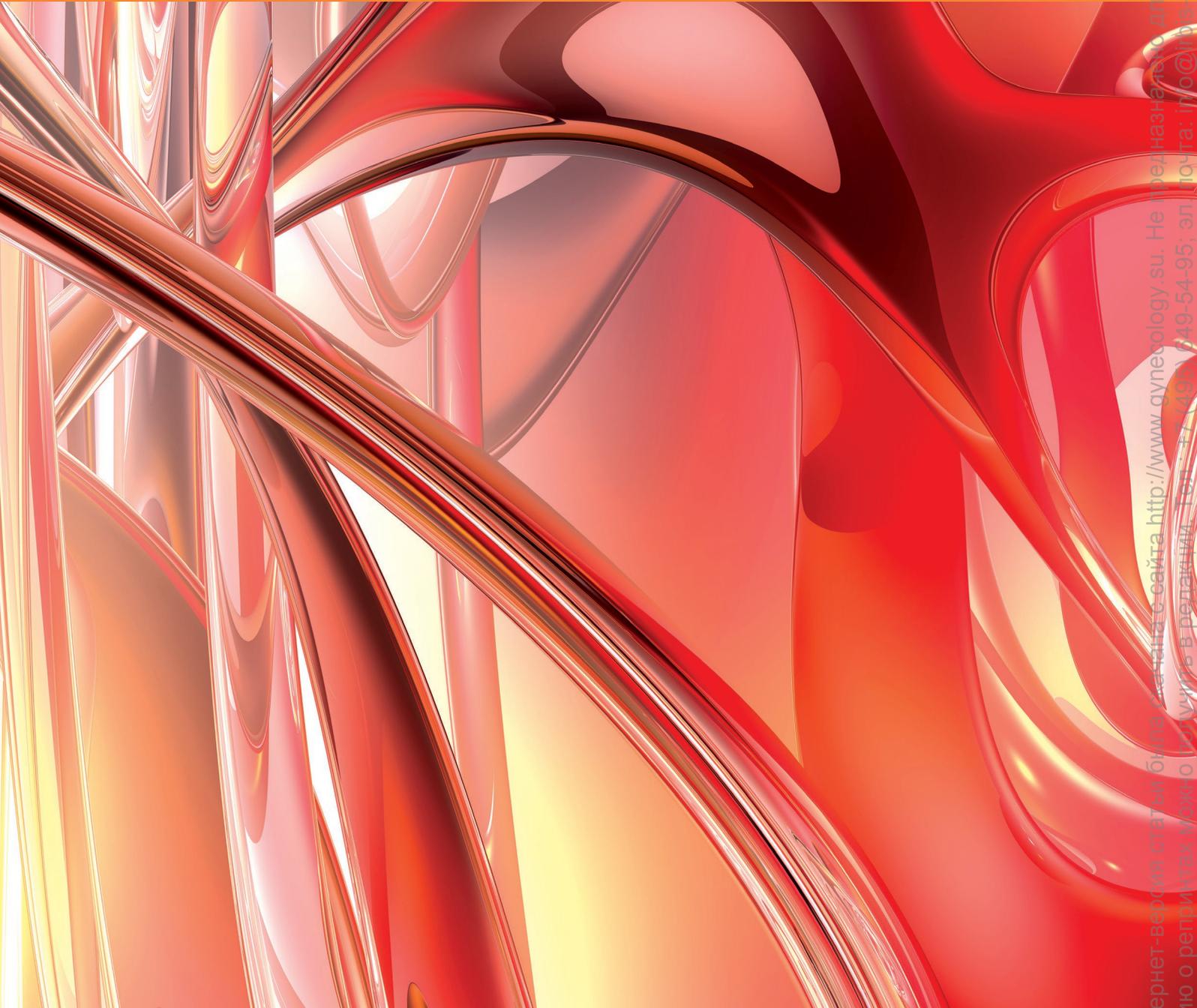
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • ТОМ 14 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 6

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649 54 95; эл. почта: info@ibp-1.ru.



Аntenатальная гибель плода при многоплодной беременности: возможно ли раннее прогнозирование?

В.И. Цибизова¹, Д.В. Блинов^{2,3}, В.О. Бицадзе⁴, Т.М. Первунина¹,
Э.В. Комличенко¹, И.Е. Говоров¹, Е.К. Кудряшова⁵, И.И. Аверкин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

²Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

³Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»;
Россия, 143081 Московская область, Одинцовский район, Лапино, 1-ое Успенское шоссе, д. 111;

⁴ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

⁵ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45–49

Для контактов: Валентина Ивановна Цибизова, e-mail: tsibizova.v@gmail.com

Резюме

Введение. При многоплодной беременности риск перинатальной смертности возрастает в 8–10 раз. Антенатальные потери занимают значительную часть среди всех осложнений многоплодия. Хотя частота перинатальной смертности при многоплодной беременности в последние 2 десятилетия снизилась по сравнению с чрезвычайно высокими показателями прошлого, она остается относительно высокой, несмотря на значительные позитивные изменения в подходах к ведению таких женщин.

Цель исследования: определить диагностические возможности биохимического скрининга I триместра при многоплодной беременности в прогнозировании антенатальной гибели плода.

Материалы и методы. В рамках ретроспективного исследования была сформирована когорта беременных двойней после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), либо спонтанно наступившей беременности, которым на 11⁺⁰–13⁺⁶ неделях гестации был выполнен комбинированный скрининг I триместра, рекомендованный Фондом медицины плода (англ. Fetal Medicine Foundation), и определение ассоциированного с беременностью протеина-A плазмы (англ. pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A) в сыворотке крови с последующим расчетом относительного показателя PAPP-A MoM (англ. multiples of median) – значения, кратного медиане (показатель того, насколько индивидуальный результат теста отклоняется от референсных значений).

Результаты. Ретроспективный анализ пренатального скрининга и исходов 302 многоплодных беременностей, наступивших спонтанно или после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), показал, что при показателе PAPP-A MoM < 0,5 антенатальная гибель плода встречалась с частотой 42,86 % (6/14), при PAPP-A MoM в пределах референсных значений – в 12,67 % (28/221), при PAPP-A MoM > 2,0 – в 6,7 % (2/30). Различия между пациентками с показателями PAPP-A MoM < 0,5 и PAPP-A MoM в пределах референсных значений, а также PAPP-A MoM < 0,5 и PAPP-A MoM > 2,0 были статистически значимы (p = 0,002 и p = 0,004, соответственно),

Заключение. У женщин с многоплодной беременностью, наступившей в результате ВРТ или спонтанно, значения показателя PAPP-A MoM ниже референсного интервала (< 0,5) в I триместре ассоциированы с повышенным риском антенатальной гибели плода.

Ключевые слова: антенатальная гибель плода, многоплодная беременность, ассоциированный с беременностью протеин-A плазмы, PAPP-A, биохимический скрининг

Для цитирования: Цибизова В.И., Блинов Д.В., Бицадзе В.О., Первунина Т.М., Комличенко Э.В., Говоров И.Е., Кудряшова Е.К., Аверкин И.И. Антенатальная гибель плода при многоплодной беременности: возможно ли раннее прогнозирование? *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(6):602–611. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.199>.

Antenatal fetal death in multiple pregnancy: is early prediction possible?

Valentina I. Tsibizova¹, Dmitry V. Blinov^{2,3}, Victoria O. Bitsadze⁴, Tatiana M. Pervunina¹,
Eduard V. Komlichenko¹, Igor E. Govorov¹, Elena K. Kudryashova², Igor I. Averkin¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation;
2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

²Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

³Lapino Clinical Hospital, MD Medical Group "Mother and Child";
111, 1-е Успенское Highway, Lapino, Odintsovo District, Moscow region 143081, Russia;

⁴Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

⁵Leningrad Regional Clinical Hospital; 45–49 Lunacharsky Ave., Saint Petersburg 194291, Russia

Corresponding author: Valentina I. Tsibizova, e-mail: tsibizova.v@gmail.com

Abstract

Introduction. Perinatal mortality in multiple pregnancies increases by 8–10 times compared to singletons. Stillbirth is a significant part of all complications of multiple pregnancies. Although the incidence of perinatal mortality in multiple pregnancies has decreased consistently compared to extremely high rates in the past, it remains relatively high, despite significant positive changes in the management of such pregnancies.

Aim: to assess the diagnostic potential of the first trimester's biochemical screening in multiple pregnancies for predicting antenatal fetal death.

Materials and Methods. As part of a retrospective study, a cohort of twin pregnancies after in vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), or spontaneous conception underwent screening of the first trimester at 11⁺⁰–13⁺⁶ weeks of gestation as recommended by the Fetal Medicine Foundation. Determination of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in blood serum with subsequent calculation of the relative PAPP-A MoM (multiples of median) – a multiple of the median (an indicator of how much the individual test result deviates from the reference values) was performed.

Results. Prenatal screening and outcomes of 302 multiple pregnancies showed that with PAPP-A MoM < 0.5, antenatal fetal death occurred with a frequency of 42.86 % (6/14), with PAPP-A MoM within the reference values – 12.67 % (28/221), with PAPP-A MoM > 2.0 – in 6.7 % (2/30). Differences between patients with PAPP-A MoM < 0.5 and PAPP-A MoM within the reference values, as well as PAPP-A MoM < 0.5 and PAPP-A MoM > 2.0 were statistically significant ($p = 0.002$ and $p = 0.004$, respectively). No differences were detected between spontaneous and assisted reproductive technology (ART) pregnancies.

Conclusion. In women with multiple pregnancies resulting from ART or spontaneous, PAPP-A MoM values below the reference interval (< 0.5) in the first trimester are associated with an increased risk of antenatal fetal death.

Keywords: antenatal fetal death, multiple pregnancy, pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A, biochemical screening

For citation: Tsibizova V.I., Blinov D.V., Bitsadze V.O., Pervunina T.M., Komlichenko E.V., Govorov I.E., Kudryashova E.K., Averkin I.I. Antenatal fetal death in multiple pregnancy: is early prediction possible? *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(6):602–611. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.199>.

Введение / Introduction

С широким внедрением в акушерско-гинекологическую практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) возросла распространенность многоплодной беременности [1]. Между тем при

многоплодной беременности наблюдается 8–10-кратное по сравнению с беременностью одним плодом увеличение перинатальной смертности. Это может быть обусловлено более высокой долей недоношенных (40–70 %) среди новорожденных при много-

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Антенатальные потери занимают значительную часть среди всех осложнений многоплодия.

Что нового дает статья?

- ▶ У женщин с многоплодной беременностью, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) или спонтанно, значения показателя PAPP-A MoM ниже референсного интервала ($< 0,5$) в I триместре ассоциированы с повышенным риском антенатальной гибели плода.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Определение показателя PAPP-A MoM в сыворотке крови в I триместре позволит улучшить исходы многоплодной беременности.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Stillbirth is a significant part of all complications of multiple pregnancies.

What are the new findings?

- ▶ In women with multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology (ART) or spontaneous, PAPP-A MoM values below the reference interval (< 0.5) in the first trimester are associated with an increased risk of antenatal fetal death.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Determination of PAPP-A MoM in serum in the first trimester will improve pregnancy outcomes in multiple pregnancies.

плодной беременности [2]. Как правило, антенатальные потери чаще имеют место в I триместре беременности. Исключая ранние потери, потеря одного плода из двойни происходит в 2–5 % случаев [3]. В отношении прогноза для выжившего плода наиболее благоприятным является, если данное событие произошло на ранних сроках гестации. Частота антенатальной гибели второго плода различна в зависимости от типа хориальности, и составляет от 4 % при дихориальном многоплодии до 12 % при монохориальном многоплодии [4]. Для беременностей более высокого порядка это число значительно выше: так, при тройне антенатальная гибель плода встречается в 14–17 % случаев [5]. Монохориальным моноамниотическим двойням присущ более высокий риск перинатальной смертности из-за врожденных пороков и осложнений, связанных с повреждениями пуповин, что приводит к 15 % смертности в срок после 20 нед беременности [6, 7]. Хотя риск перинатальной смертности значительно уменьшился в последние 2 десятилетия по сравнению с чрезвычайно высокими показателями прошлого, он остается относительно высоким, несмотря на кардинальные изменения в подходах к ведению многоплодных беременностей [8].

Клиническая тактика при ведении таких беременностей главным образом зависит от гестационного срока, степени зрелости легких и выявленных осложнений со стороны матери и плода. Одна из основных проблем, возникающих при гибели одного из плодов во второй половине беременности, связана с более высоким уровнем заболеваемости и смертности выжившего плода.

В ходе ретроспективного анализа многоплодных беременностей, осложненных внутриутробной гибелью одного из плодов, J.A. Enbom обнаружил, что у выживших плодов показатель смертности в более поздний период, либо наличие серьезных пороков развития достигает 46 % [9]. H. Rydholm и I. Ingemarsson получили похожие данные: распространенность смертности в перинатальном периоде среди выживших близнецов после антенатальной смерти одного из плодов составляла 27 % [10]. Неврологический дефицит или детский церебральный паралич в возрасте 8 и более лет имели 4,6 % выживших близнецов. В других проспективных исследованиях неврологические расстройства установлены у 5–19 % выживших детей из двойни [11]. Риск возникновения осложнений со стороны нервной системы значительно выше в группе монохориальной многоплодной беременности в сравнении с дихориальной: он составляет 12–25 % при монохориальной плацентации и 1 % при дихориальной [12]. Среди неврологических осложнений чаще всего в таких случаях встречаются некроз мозжечка, гидранэнцефалия, гидроцефалия, геморрагический инфаркт мозга, микроцефалия, мультикистоз, энцефаломалиция, порэнцефалия и квадриплегия. Наличие неврологической патологии у выживших плодов чаще наблюдается при гибели второго плода в III триместре беременности. Механизм травматизации выжившего плода в монохориальной двойне прежде всего обусловлен особенностями плацентации и, как следствие, спецификой гемодинамики. Потенциальный патофизиологический механизм включает акти-

вацию тканевого тромбoplastина с последующей эмболизацией плацентарных анастомозов. Другие возможные механизмы развития неврологического повреждения включают гипотонию и гипоксемию плода вследствие «обескровливания» – оттока крови в атонически расширенные сосуды погибшего плода. К сожалению, немедленное родоразрешение выжившего ребенка не исключает развития мультикистозной энцефаломалиции. При дихориальной плацентации риск развития неврологического дефицита значительно ниже (не превышает 1 %) и в большей степени связан с недоношенностью, так как преждевременное родоразрешение при многоплодной беременности имеет место в 40–70 % случаев [2].

По данным E. Ferriman с соавт., антенатальная гибель одного плода из двойни несет в себе повышенный риск негативного исхода для оставшегося плода, который выше при монохориальной беременности. Риск гибели в антенатальном периоде для выжившего близнеца составляет 15 %, неврологические осложнения развиваются в 26 %, а преждевременные роды имеют место в 68 % случаев. При дихориальных беременностях эти показатели составляют 1 %, 4 % и менее 50 %, соответственно. Такая значительная разница, по мнению авторов исследования, может быть обусловлена существенными гемодинамическими сдвигами в общей плаценте после смерти одного плода из монохориальной пары близнецов. Они рекомендовали при консультировании пациенток с двойней тщательно информировать родителей относительно прогноза и риска развития осложнений, а при монохориальных беременностях проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга выжившего плода при антенатальной гибели одного из пар [11]. Однако надежных диагностических маркеров, с помощью которых было бы возможным определить прогноз при многоплодной беременности, в настоящее время не существует, что определяет необходимость проведения данного исследования.

Цель исследования: определить диагностические возможности биохимического скрининга I триместра при многоплодной беременности в прогнозировании антенатальной гибели плода.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Настоящее исследование было ретроспективным и включало беременных двойней, которые наблюдались в консультативно-диагностическом отделении ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ и в медико-генетической консультации ГБУЗ «Ленинградская ОКБ» в период 2012–2019 гг. Использовали

тот же массив первичных данных, который анализировали в ходе наших предыдущих исследований [13–15]. В соответствии с целью данного исследования и с учетом критериев включения/исключения была сформирована когорта женщин, у которых беременность двойней наступила в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), либо спонтанно.

Этические аспекты / Ethical aspects

Перед выполнением скринингового исследования все женщины подписали добровольное информированное согласие, позволяющее использовать деидентифицированные данные биохимического и ультразвукового исследований для исследовательских целей.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: многоплодная беременность; срок гестации 11^{+0} – 13^{+6} нед; наличие документированных в медицинских картах сведений о течении и исходе беременности; наличие результатов исследования содержания ассоциированного с беременностью протеина-A плазмы (англ. pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A) в сыворотке крови в I триместре; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: одноплодная беременность; многоплодие более высокого порядка (тройни); анеуплоидия, подтвержденная по результатам инвазивной пренатальной диагностики.

Методы исследования / Research methods

Ультразвуковое исследование / Ultrasound examination

Ультразвуковой этап скрининга выполняли на аппарате Voluson E8 (General Electric, США) в акушерско-гинекологическом режиме, адаптированном для проведения исследования в I триместре беременности. Комбинированный скрининг I триместра, рекомендованный Фондом медицины плода (англ. Fetal Medicine Foundation), проводили на регламентированных для данного исследования сроках гестации (11^{+0} – 13^{+6} нед). Выполнение его определено алгоритмом ультразвукового сканирования вместе с оценкой анамнестических данных.

Исследование PAPP-A / PAPP-A examination

Ультразвуковой скрининг в рамках настоящего исследования дополнен результатами определения биохимического маркера сыворотки крови PAPP-A с последующим расчетом относительного показателя PAPP-A МоМ (англ. multiples of median) – значения, кратного медиане (показатель того, насколько инди-

видуальный результат теста отклоняется от референсных значений, составляющих от 0,5 до 2,0 МоМ) [13].

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ выполняли в несколько этапов при использовании пакета программ IBM SPSS 25.0 (IBM, США) для операционной системы Mac OS. Нормальность распределения количественных показателей оценивали с помощью метода Колмогорова–Смирнова. Поскольку количественные показатели не соответствовали нормальному распределению (кроме возраста), для описания центральной тенденции преимущественно использовали медиану и межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения количественных переменных применяли U-критерий Манна–Уитни. При анализе частоты антенатальной гибели плода между группами использовали критерий χ^2 Пирсона с учетом поправки Бонферрони на множественную проверку гипотез. Корреляционный анализ выполняли для оценки простых связей между переменными с использованием попарной ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты / Results

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациенток / Clinical and demographic characteristics of patients examined

Всего были проанализированы данные 302 женщин, полученные при проведении пренатального скрининга I триместра беременности, возраст обследованных составил 30 [26; 33] лет. У 115 женщин (38,07 %) многоплодная беременность наступила в результате ВРТ (проведения процедуры ЭКО или ИКСИ), у 187 (61,92 %) женщин беременность наступила спонтанно.

Биохимический скрининг PAPP-A / PAPP-A biochemical screening

У 14 пациенток уровень PAPP-A МоМ был ниже нижней границы референтного интервала (< 0,5). Среди них у 42,86 % (у 6 из 14) беременность наступила в результате ЭКО/ИКСИ и осложнилась антенатальной гибелью плода в половине случаев (у 3 из 6 пациенток). Антенатальная гибель плода у женщин с уровнем PAPP-A МоМ < 0,5 при спонтанной беременности встречалась в 37,5 % случаев (у 3 из 8).

Уровень PAPP-A МоМ превышал верхнюю границу референтных значений (> 2,0) у 30 пациенток. В 83,3 % случаев (у 25 из 30) PAPP-A МоМ превышал верхнюю границу референтного интервала у женщин с дихориальными двойнями. У 43 % (у 13 из 30) беременность наступила в результате ЭКО/ИКСИ. Антена-

тальная гибель плода наблюдалась в 6,7 % случаев (2 из 30); оба случая были дихориальными спонтанными беременностями.

Таким образом, при показателе PAPP-A МоМ ниже референтного интервала антенатальная гибель плода встречалась с частотой 42,86 % (6 из 14), в пределах референтных значений PAPP-A МоМ (от 0,5 до 2,0) – в 12,67 % случаев (28 из 221), при превышении референтных значений (> 2,0) – в 6,7 % (2 из 30).

Статистически значимыми были различия между пациентками с показателями PAPP-A МоМ < 0,5 и PAPP-A МоМ в пределах референтных значений ($\chi^2 = 9,695$; $p = 0,002$), а также между пациентками с PAPP-A МоМ < 0,5 и PAPP-A МоМ > 2,0 ($\chi^2 = 8,404$; $p = 0,004$). В то же время различия в исходе (антенатальная гибель плода) у пациенток с показателем PAPP-A МоМ в пределах референтных значений и у пациенток с показателем PAPP-A МоМ > 2,0 не были существенными ($\chi^2 = 0,905$; $p = 0,342$).

Таким образом, в нашем исследовании пациентки с низкими значениями PAPP-A МоМ в I триместре имели значительно более высокий риск антенатальной гибели плода вне зависимости от способа наступления беременности.

Обсуждение / Discussions

Полученные нами результаты сопоставимы с результатами схожих исследований с другим дизайном. В частности, в других работах установлена ассоциация между низкими значениями PAPP-A МоМ и риском развития осложнений при многоплодной беременности. У женщин с показателями PAPP-A МоМ ниже референтных значений в среднем в 2 раза выше риск развития преэклампсии, маловесного плода, задержки роста плода, антенатальных потерь, преждевременных родов. Исследователи подчеркивают важность использования данных комбинированного пренатального скрининга в прогнозе и профилактике данных осложнений. Также для сроков 8–12 нед гестации продемонстрировано, что причиной неблагоприятных перинатальных исходов при многоплодной беременности может явиться недостаточная плацентарная перфузия [16, 17].

Вопрос, существуют ли различия в сывороточной концентрации PAPP-A у женщин, чья беременность наступила в результате ВРТ, и у женщин со спонтанной беременностью, остается предметом научной дискуссии. Так, одни авторы выделяют более низкий уровень PAPP-A при ВРТ, нежели при спонтанной беременности [18, 19]. Другие, напротив, не обнаружили какого-либо влияния ВРТ на уровень PAPP-A в сыворотке крови [20]. Феномен более низкого уровня PAPP-A у женщин, чья беременность наступила в результате ВРТ (ЭКО/ИКСИ), возможно может свидетельствовать, что такая беременность отлича-

ется от спонтанных беременностей с точки зрения прогноза течения и исходов, и это может иметь широкую практическую значимость, выходящую за рамки данной работы. Чтобы доказать различия в уровне PAPP-A у данных категорий беременных, необходимы дальнейшие, более масштабные клинические исследования с хорошо спланированным дизайном.

Как известно, PAPP-A увеличивает биодоступность инсулиноподобных факторов роста (ИПФР) [21]. PAPP-A присутствует в низких концентрациях в крови мужчин и небеременных женщин, но обнаруживается в высоких концентрациях в крови беременных [22], причем уровни в крови повышаются вскоре после имплантации и достигают пика в III триместре [23].

Также известно, что низкие уровни PAPP-A связаны с неблагоприятными осложнениями беременности (гипертония, преэклампсия, гестационный диабет и антенатальная гибель) и неблагоприятными перинатальными исходами (недоношенность, низкая масса тела при рождении и ранняя неонатальная гибель) [24, 25]. ВРТ ассоциируются с большим спектром перинатальных осложнений; следовательно, более низкая концентрация PAPP-A при беременности, наступившей после ВРТ, может быть просто предиктором этих осложнений, которые, как известно, чаще встречаются в популяции ВРТ [19, 26]. D.J. Amog с соавт., сопоставив уровень PAPP-A с наличием этих осложнений, обнаружили, что концентрация PAPP-A при беременности после ВРТ снижалась как при наличии осложнений, так и при их отсутствии [26]. N. Tul с соавт. продемонстрировали, что лечение экзогенными гормонами является основной причиной снижения уровня PAPP-A при беременности, наступившей в результате ЭКО [27].

Эндокринные изменения, которые происходят в раннем сроке беременности, включая выработку PAPP-A эндометрием и плацентой, являются результатом сложного и не до конца изученного набора взаимодействий между желтым телом, эндометрием, плацентой и эмбрионом. Вклад различных видов гормональной терапии в снижение уровня PAPP-A при беременностях, наступивших в результате ВРТ, трудно оценить, поскольку протоколы ведения таких женщин сильно варьируют, и полные данные о лечении отсутствуют. Однако следует отметить, что сниженные уровни PAPP-A наблюдались как при переносе свежих эмбрионов, который сопровождался приемом фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и/или кломифена, так и при криопереносе эмбрионов, который сопровождался терапией различными комбинациями эстрадиола, прогестерона, хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и кломифена [26].

При нормальной беременности трофобласт проникает через децидуум и превращает спиральные арте-

рии беременной с тонкой мышечной стенкой в более крупные и эластичные сосуды, что позволяет увеличить приток крови к плаценте. PAPP-A-протеаза инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок-4 (ИПФР-4), облегчает расщепление этого белка и приводит к высвобождению свободного ИПФР [28]. ИПФР играет важную роль в регуляции инвазии трофобласта в децидуум. Нарушение секреции свободного ИПФР может стать причиной недостаточной перфузии плаценты, тем самым влияя на рост плода и развитие других неблагоприятных исходов беременности [29, 30].

Как уже указывалось выше, в тех исследованиях, где оценивалась связь низкого уровня PAPP-A с исходом беременности без хромосомных нарушений, обнаружена связь между низким содержанием PAPP-A и невынашиванием, маловесным плодом, преждевременными родами, антенатальной и неонатальной гибелью, преэклампсией [24, 25, 27]. Также выявлена взаимосвязь между высокими значениями PAPP-A во II триместре (22–24 нед беременности) и преэклампсией [31, 32]. В этих же исследованиях авторы не нашли повышения числа антенатальных потерь при высоком уровне PAPP-A, что соответствует результатам нашего исследования. Высокий уровень PAPP-A может наблюдаться при «исчезнувшем близнеце», причем как при спонтанных беременностях, так и при беременностях после ВРТ [26]. Существует гипотеза, согласно которой хорион продолжает вырабатывать сывороточные белки, поэтому Международная ассоциация акушеров-гинекологов (англ. International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) в практических рекомендациях рекомендует не выполнять оценку сывороточных белков при проведении пренатального скрининга I триместра, а проводить расчет риска анеуплоидии только согласно возрасту матери [32].

Заключение / Conclusion

Выявление у женщин с многоплодной беременностью, наступившей в результате ЭКО/ИКСИ или спонтанно, низких значений PAPP-A МоМ (< 0,5) в ходе комбинированного скрининга в I триместре ассоциировано с повышенным риском антенатальной гибели плода. Исходя из того, что ведущими причинами развития неблагоприятных исходов многоплодной беременности является вид плацентации, а также нарушения на стадии имплантации, выполнение комбинированного пренатального скрининга вместе с определением показателя PAPP-A МоМ в сыворотке крови в I триместре является важным для прогноза антенатальной гибели плода, а также своевременного принятия комплекса профилактических мер с целью снижения шансов реализации рисков неблагоприятного исхода многоплодной беременности.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 04.11.2020. В доработанном виде: 24.12.2020.	Received: 04.11.2020. Revision received: 24.12.2020.
Принята к печати: 28.12.2020. Опубликовано: 30.12.2020.	Accepted: 28.12.2020. Published: 30.12.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Цибизова В.И. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа и их статистический анализ, написание текста рукописи; Блинов Д.В. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, редактирование текста; Бицадзе В.О. – написание текста рукописи, редактирование текста; Первунина Т.М. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста; Комличенко Э.В. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста; Говоров И.Е. – редактирование текста; Кудряшова Е.К. – получение данных для анализа, обработка материала; Аверкин И.И. – написание и редактирование текста.	Tsibizova V.I. – study design, review of publications, primary data collection, statistical data analysis, text writing; Blinov D.V. – review of publications, text writing, text editing; Bitsadze V.O. – text writing, text editing; Pervunina E.V. – study concept and design, text editing; Komlichenko E.V. – study concept and design, text editing; Govorov I.E. – text editing; Kudryashova E.K. – primary data collection and processing; Averkin I.I. – text writing, text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Не требуется.	Not required.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Дизайн исследования, схема статистической обработки, информация об отдельных участниках, необходимая для получения результатов, представленная в данной статье, после деидентификации будут доступны другим исследователям по их обоснованным запросам. Предложения следует направлять на почтовый ящик tsibizova.v@gmail.com. Для получения доступа необходимо подписать соглашение о доступе к данным.	Study design, statistical processing scheme, and information about individual participants necessary for obtaining the results, presented in this article, after de-identification will be available to other researchers upon their reasonable request. Proposals should be directed to tsibizova.v@gmail.com. To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- El Toukhy T., Khalaf Y., Braude P. IVF results: optimize not maximize. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):322–31. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.05.018>.
- Luke B., Brown M.B. The changing risk of infant mortality by gestation, plurality, and race: 1989–1991 versus 1999–2001. *Pediatrics.* 2006;118(6):2488–97. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1824>.
- Luke B. Reducing fetal deaths in multiple births: optimal birthweights and gestational ages for infants of twin and triplet births. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1996;45(3):333–48. <https://doi.org/10.1017/S000156600000933>.
- Sebire N.J., Sniijders R.J., Hughes K. et al. The hidden mortality of monoamniotic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(10):1203–7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb10948.x>.
- Heyborne K.D., Porreco R.P., Garite T.J. et al.; Obstetrix/Pediatrix Research Study Group. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):96–101. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.037>.
- Hack K.E., Derks J.B., Schaap A.H. et al. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2009;113(2 Pt 1):353–60. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318195bd57>.
- Morikawa M., Yamada T., Yamada T. et al. Prospective risk of intrauterine fetal death in monoamniotic twin pregnancies. *Twin Res Hum Genet.* 2012;15(4):522–6. <https://doi.org/10.1017/thg.2012.30>.
- Beasley E., Megerian G., Gerson A., Roberts N.S. Monoamniotic twins: case series and proposal for antenatal management. *Obstet Gynecol.* 1999;93(1):130–4. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00399-8](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00399-8).
- Enbom J.A. Twin pregnancy with intrauterine death of one twin. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(4):424–9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(85\)80152-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(85)80152-6).
- Rydhstrom H., Ingemarsson I. Prognosis and long-term follow-up of a twin after antenatal death of the co-twin. *J Reprod Med.* 1993;38(2):142–6.
- Ferriman E., Stratton S., Stern V. Twin pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2018;28(8):221–8. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2018.07.002>.
- Mackie F.L., Morris R.K., Kilby M.D. Fetal brain injury in survivors of twin pregnancies complicated by demise of one twin: a review. *Twin Res Hum Genet.* 2016;19(3):262–7. <https://doi.org/10.1017/thg.2016.39>.
- Цибизова В.И., Говоров И.Е., Первунина Т.М. и др. Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности. Часть I: сравнительный анализ сывороточных белков PAPP-A и β-ХГЧ при беременности, наступившей спонтанно или в результате экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2020;14(1):25–33. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.25-33>.
- Цибизова В.И., Говоров И.Е., Первунина Т.М. и др. Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности.

Часть II: сывороточные белки PAPP-A и β -ХГЧ как маркеры неблагоприятных исходов беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(1):34–43. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.34-43>.

15. Цибизова В.И., Говоров И.Е., Аверкин И.И. и др. 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):36–42. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.36-42>.
16. Smith G.C., Stenhouse E.J., Crossley J.A. et al. Early-pregnancy origins of low birth weight. *Nature*. 2002;417(6892):916. <https://doi.org/10.1038/417916a>.
17. Spencer C., Allen V., Flowerdew G. et al. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn*. 2008;28(11):1029–36. <https://doi.org/10.1002/pd.2116>.
18. Liao A., Heath V., Kametas N. et al. First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2001;16(7):1501–4. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.7.1501>.
19. Maymon R., Shulman A. Serial first-and second-trimester Down's syndrome screening tests among IVF-versus naturally-conceived singletons. *Hum Reprod*. 2002;17(4):1081–5. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.4.1081>.
20. Bellver J., Lara C., Soares S.R. et al. First trimester biochemical screening for Down's syndrome in singleton pregnancies conceived by assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2005;20(9):2623–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei107>.
21. Conover C.A., Bale L.K., Overgaard M.T. et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development*. 2004;131(5):1187–94. <https://doi.org/10.1242/dev.00997>.
22. Lin T.-M., Halbert S.P., Kiefer D. et al. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;118(2):223–36. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(74\)90553-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(74)90553-5).
23. Guibourdenche J., Frendo J., Pidoux G. et al. Expression of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) during human villous trophoblast differentiation in vitro. *Placenta*. 2003;24(5):532–9. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0944>.
24. Dugoff L., Hobbins J.C., Malone F.D. et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1446–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.052>.
25. Ong C.Y., Liao A.W., Spencer K. et al. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG*. 2000;107(10):1265–70. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11618.x>.
26. Amor D.J., Xu J., Halliday J.L. et al. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. *Hum Reprod*. 2009;24(6):1330–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep046>.
27. Tul N., Novak-Antolic Z. Serum PAPP-A levels at 10–14 weeks of gestation are altered in women after assisted conception. *Prenat Diagn*. 2006;26(12):1206–11. <https://doi.org/10.1002/pd.1589>.
28. Lawrence J.B., Oxvig C., Overgaard M.T. et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(6):3149–53. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.6.3149>.
29. van Kleffens M., Groffen C., Lindenberg-Kortleve D.J. et al. The IGF system during fetal-placental development of the mouse. *Mol Cell Endocrinol*. 1998;140(1–2):129–36. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(98\)00041-0](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(98)00041-0).
30. Votino C., Fanelli T., Olivieri C. et al. First trimester low PAPP-A (≤ 0.2 MoM) and risk of structural abnormalities in euploid fetuses: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54:183. <https://doi.org/10.1002/uog.20962>.
31. Hourrier S., Salomon L.J., Dreux S., Muller F. Screening for adverse pregnancy outcome at early gestational age. *Clin Chim Acta*. 2010;411(21–22):1547–52. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.06.024>.
32. Khalil A., Rodgers M., Baschat A. et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(2):247–63. <https://doi.org/10.1002/uog.15821>.

References:

1. El Toukhy T., Khalaf Y., Braude P. IVF results: optimize not maximize. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2):322–31. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.05.018>.
2. Luke B., Brown M.B. The changing risk of infant mortality by gestation, plurality, and race: 1989–1991 versus 1999–2001. *Pediatrics*. 2006;118(6):2488–97. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1824>.
3. Luke B. Reducing fetal deaths in multiple births: optimal birthweights and gestational ages for infants of twin and triplet births. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1996;45(3):333–48. <https://doi.org/10.1017/S000156600000933>.
4. Sebire N.J., Snijders R.J., Hughes K. et al. The hidden mortality of monozygotic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(10):1203–7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb10948.x>.
5. Heyborne K.D., Porreco R.P., Garite T.J. et al.; Obstetrix/Pediatrics Research Study Group. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):96–101. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.037>.
6. Hack K.E., Derks J.B., Schaap A.H. et al. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2009;113(2 Pt 1):353–60. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318195bd57>.
7. Morikawa M., Yamada T., Yamada T. et al. Prospective risk of intrauterine fetal death in monoamniotic twin pregnancies. *Twin Res Hum Genet*. 2012;15(4):522–6. <https://doi.org/10.1017/thg.2012.30>.
8. Beasley E., Megerian G., Gerson A., Roberts N.S. Monoamniotic twins: case series and proposal for antenatal management. *Obstet Gynecol*. 1999;93(1):130–4. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00399-8](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00399-8).
9. Enbom J.A. Twin pregnancy with intrauterine death of one twin. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152(4):424–9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(85\)80152-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(85)80152-6).
10. Rydhstrom H., Ingemarsson I. Prognosis and long-term follow-up of a twin after antenatal death of the co-twin. *J Reprod Med*. 1993;38(2):142–6.
11. Ferriman E., Stratton S., Stern V. Twin pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2018;28(8):221–8. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2018.07.002>.
12. Mackie F.L., Morris R.K., Kilby M.D. Fetal brain injury in survivors of twin pregnancies complicated by demise of one twin: a review. *Twin Res Hum Genet*. 2016;19(3):262–7. <https://doi.org/10.1017/thg.2016.39>.
13. Tsbizova V.I., Govorov I.E., Pervunina T.M. et al. First trimester prenatal screening in multiple pregnancies. Part I: comparative analysis of serum proteins PAPP-A and β -hCG in pregnancies conceived spontaneously or by in vitro fertilization. [Prenatal'nyj skринing pervogo trimestra pri mnogoplodnoj beremennosti. Chast' I: sravnitel'nyj analiz syvorotochnyh belkov PAPP-A i β -HGCh pri beremennosti, nastupivshej spontanno ili v rezul'tate ekstrakorporal'nogo oplodotvorenija]. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija*. 2020;14(1):25–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.14.1.25-33>.
14. Tsbizova V.I., Govorov I.E., Pervunina T.M. et al. First trimester prenatal screening in multiple pregnancies. Part II: serum proteins PAPP-A and β -hCG as markers of adverse pregnancy outcomes. [Prenatal'nyj skринing pervogo trimestra pri mnogoplodnoj beremennosti. Chast' II: syvorotochnye belki PAPP-A i β -HGCh kak

- markery neblagopriyatnyh iskhodov beremennosti]. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija*. 2020;14(1):34–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.34-4>.
15. Tsbizova V.I., Govorov I.E., Averkin I.I. et al. Health technology assessment in obstetrics: advantage of tailored conservative strategy vs. surgical therapies of monochorionic twin complicated by trapezoid. [Ocenka medicinskih tekhnologij v akusherstve: preimushchestva individual'nogo konservativnogo vedeniya monohorial'noj beremennosti, oslozhnennoj sindromom obratnoj arterial'noj perfuzii, pered hirurgicaleskim vmeshatel'stvom]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(1):36–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.36-42>.
 16. Smith G.C., Stenhouse E.J., Crossley J.A. et al. Early-pregnancy origins of low birth weight. *Nature*. 2002;417(6892):916. <https://doi.org/10.1038/417916a>.
 17. Spencer C., Allen V., Flowerdew G. et al. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn*. 2008;28(11):1029–36. <https://doi.org/10.1002/pd.2116>.
 18. Liao A., Heath V., Kametas N. et al. First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2001;16(7):1501–4. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.7.1501>.
 19. Maymon R., Shulman A. Serial first-and second-trimester Down's syndrome screening tests among IVF-versus naturally-conceived singletons. *Hum Reprod*. 2002;17(4):1081–5. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.4.1081>.
 20. Bellver J., Lara C., Soares S.R. et al. First trimester biochemical screening for Down's syndrome in singleton pregnancies conceived by assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2005;20(9):2623–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei107>.
 21. Conover C.A., Bale L.K., Overgaard M.T. et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development*. 2004;131(5):1187–94. <https://doi.org/10.1242/dev.00997>.
 22. Lin T.-M., Halbert S.P., Kiefer D. et al. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;118(2):223–36. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(74\)90553-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(74)90553-5).
 23. Guibourdenche J., Frenco J., Pidoux G. et al. Expression of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) during human villous trophoblast differentiation in vitro. *Placenta*. 2003;24(5):532–9. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0944>.
 24. Dugoff L., Hobbins J.C., Malone F.D. et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1446–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.052>.
 25. Ong C.Y., Liao A.W., Spencer K. et al. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG*. 2000;107(10):1265–70. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11618.x>.
 26. Amor D.J., Xu J., Halliday J.L. et al. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. *Hum Reprod*. 2009;24(6):1330–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep046>.
 27. Tul N., Novak-Antolic Z. Serum PAPP-A levels at 10–14 weeks of gestation are altered in women after assisted conception. *Prenat Diagn*. 2006;26(12):1206–11. <https://doi.org/10.1002/pd.1589>.
 28. Lawrence J.B., Oxvig C., Overgaard M.T. et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(6):3149–53. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.6.3149>.
 29. van Kleffens M., Groffen C., Lindenbergh-Kortleve D.J. et al. The IGF system during fetal-placental development of the mouse. *Mol Cell Endocrinol*. 1998;140(1–2):129–36. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(98\)00041-0](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(98)00041-0).
 30. Votino C., Fanelli T., Olivieri C. et al. First trimester low PAPP-A (≤ 0.2 MoM) and risk of structural abnormalities in euploid fetuses: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54:183. <https://doi.org/10.1002/uog.20962>.
 31. Hourrier S., Salomon L.J., Dreux S., Muller F. Screening for adverse pregnancy outcome at early gestational age. *Clin Chim Acta*. 2010;411(21–22):1547–52. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.06.024>.
 32. Khalil A., Rodgers M., Baschat A. et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(2):247–63. <https://doi.org/10.1002/uog.15821>.

Сведения об авторах:

Цибизова Валентина Ивановна – акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии; врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tsbizova.v@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Первунина Татьяна Михайловна – д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-2260>.

Комличенко Эдуард Владимирович – д.м.н., зам. директора Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>. Researcher ID: N-5315-2015.

Говоров Игорь Евгеньевич – к.м.н., врач акушер-гинеколог, доктор философии по медицине, зав. НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1809-0270>. Scopus Author ID: 57188586021. Researcher ID: P-1257-2015.

Кудряшова Елена Константиновна – зав. отделением медико-генетической консультации ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия.

Аверкин Игорь Игоревич – врач, детский кардиолог отделения детской кардиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6443-1796>.

About the authors:

Valentina I. Tsbizova – MD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tsbizova.v@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinical Hospital, MD Medical Group "Mother and Child", Moscow region, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Tatiana M. Pervunina – MD, Dr Sci Med, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-2260>.

Eduard V. Komlichenko – MD, Dr Sci Med, Deputy Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>. Researcher ID: N-5315-2015.

Igor E. Govorov – MD, PhD, Doctor of Philosophy in Medicine, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1809-0270>. Scopus Author ID: 57188586021. Researcher ID: P-1257-2015.

Elena K. Kudryashova – Head of the Department of Medical Genetic Counseling, Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg, Russia.

Igor I. Averkin – Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6443-1796>.