

ՆԱԽԱԾՆՆԴՅԱՆ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԻՆՎԱԶԻՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Ամփոփում

Նպատակ

Տվյալ ուղեցույցն ընդգրկում է ընթացիկ տեղեկատվություն պրենատալ ախտորոշման համար ինվազիվ միջամտությունների ցուցումների և ընթացակարգերի վերաբերյալ: Փաստաթղթի **նպատակն է** նկարագրել նախածննդյան ինվազիվ ախտորոշման հետազոտությունների հիմնական հայեցակետերը:

Մեթոդաբանություն

Փաստաթուղթը մշակվել է Մանկաբարձությունում և գինեկոլոգիայում ուլտրաձայնային ախտորոշման հայկական ասոցիացիայի կողմից: Փաստաթղթի հիմք են հադիսացել Մանկաբարձական և գինեկոլոգիական ուլտրաձայնային ախտորոշման միջազգային միության՝ ISUOG-ի (The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) կլինիկական ստանդարտների Կոմիտեի (The ISUOG Clinical Standards Committee – CSC) կողմից 2016թ. մշակված կլինիկական ուղեցույցը՝ ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics. Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Մանկաբարձությունում և գինեկոլոգիայում ուլտրաձայնային ախտորոշման հայկական ասոցիացիայի կողմից: Փաստաթուղթը նախատեսված է ՈւՁ ախտորոշման մասնագետների համար: Այն ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողական մեթոդաբանության վրա Ուղեցույցում լուսաբանվել են նախածննդյան ինվազիվ ախտորոշման սահմանումները, ռիսկի գործոնների, կլինիկական պատկերի, մոնիտորինգի և ելքերի հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տարբերակները և աուդիտի ցուցանիշները: Ընդհանուր առմամբ ձևակերպվել է 13 խորհուրդներ, որոնցից 2-ին շնորհվել է «A», 6-ին «B», 4-ին՝ «C» և 1-ին «D» մակարդակներ:

Հեղևություններ

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ առաջաչկել է հղիության առաջին և երկրորդ եռամսյակի պտղի նախածննդյան ինվազիվ ախտորոշիչ միջամտությունների իրականացման միջազգային չափանիշներ: Այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը՝ նախածննդյան ինվազիվ ախտորոշման արդյունքների բարելավման հիմքն է:

Բանալի բառեր

Ինվազիվ նախածննդյան ախտորոշիչ միջամտություններ, ամնիոցենտեզ, խորիոնի թավիկների բիոպսիա, պտղի արյան նմուշառում (կորիոցենտեզ), պտղի կորուստ, քրոմոսոմային անոմալիաներ, կարիոտիպ:

Պատասխանատու համակարգող

Թոխունց Կարինե Հակոբի, բ.գ.դ., ԵՊԲՀ պրոֆ., Մանկաբարձությունում և գինեկոլոգիայում ուլտրաձայնային ախտորոշման հայկական ասոցիացիայի նախագահ:

Աշխատանքային խմբի անդամներ

- Խուդավերդյան Աննա Դրաստամատի, բ.գ.դ., ԵՊԲՀ-ի Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոնի դոցենտ, Մանկաբարձությունում և գինեկոլոգիայում ուլտրաձայնային ախտորոշման հայկական ասոցիացիայի փոխնախագահ
- Հովսեփյան Լիլիթ Սոկրատի, ավագ օրդինատոր, Մանկաբարձությունում և գինեկոլոգիայում ուլտրաձայնային ախտորոշման հայկական ասոցիացիայի քարտուղար
- Քոչարյան Տիգրան Շավարշի, «Շենգավիթ» ԲԿ-ի Ախտորոշման ծառայության ղեկավար
- Ղուկասյան Արամ, մանկաբարձ-գինեկոլոգ
- Հովհաննիսյան Թաթևիկ, ԵՊԲՀ-ի Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր
- Ասիլբեկյան Նարինե, ԵՊԲՀ-ի Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր:

- Եվա Չիչոյան, ԵՊԲՀ-ի Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր,

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Աշխատանքային խմբի անդամների հայտարարագրերը կցվում են: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները ֆինանսավորվել են բացառապես Մանկաբարձությունում և գինեկոլոգիայում ուլտրաձայնային ախտորոշման հայկական ասոցիացիայի կողմից: Ֆինանսավորող կառույցը չի ունեցել և ոչ մի ազդեցություն սույն գործելակարգի մշակման որևէ փուլի վրա:

Շնորհակալական խոսք

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտությունն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր այնդամներին ինչպես նաև սույն գործելակարգի մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է հղիների համար, որոնց իրականացվում է կամ պլանավորվում է իրականացնել ինվազիվ միջամտություններ նախածննդյան ախտորոշման նպատակով:

Բովանդակություն

1. Նախաբան	6
2. Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն.....	6
3. Ինվազիվ միջամտություններ.....	8
3.1. Ամնիոցենտեզ.....	8
3.1.1. Տեխնիկա	8
3.1.2. Ամնիոցենտեզի իրականացման ժամկետները.....	10

3.1.3. Լաբորատոր դրույթներ.....	10
3.1.4. Բարդություններ	11
3.1.5. Բարդությունների ռիսկի գործոններ.....	12
3.2. Խորիոնի թավիկների բիոպսիա.....	13
3.2.1. Տեխնիկա.....	14
3.2.2. Ժամկետները	15
3.2.3. Լաբորատոր ասպեկտներ	15
3.2.4. Բարդություններ.....	16
3.2.5. Բարդությունների առաջացման ռիսկեր	18
3.3. Պտղի արյան նմուշառում.....	19
3.3.1. Տեխնիկա	19
3.3.2. Պտղի կորուստ	20
4. Ինվազիվ նախածննդյան ախտորոշիչ միջամտությունների իրականացման չափանիշները	21
4.1. Ամնիոցենտեզի կամ ԽԹԲ կատարման ցուցումները	22
4.2. Պտղի արյան նմուշառման ցուցումներ.....	23
5. Միջամտությունից առաջ և հետո իրականացվող ընթացակարգեր	24
6. Գենետիկ հետազոտությունների տեսակներ. ինչ փնտրել	28
7. Մայրական ինֆեկցիաներ	30
7.1. Հեպատիտ B վիրուս (HBV).....	30
7.2. Հեպատիտ C վիրուս (HCV)	31
7.3. Մարդու իմունային անբավարարության վիրուս	31
8. Բազմապտուղ հղիություն	32
8.1. Ամնիոցենտեզը զույգ պտղի դեպքում.....	32
8.2. ԽԹԲ զույգ պտղի դեպքում:	33
8.3. Ընկերքում խորիոնների քանակ և քարտեզագրում.....	34
8.4. Ամնիոցենտեզը բիխորիալ տիպի բազմապտուղ հղիության դեպքում:.....	34
8.5. Ամնիոցենտեզը մոնոխորիալ բիամնիոտիկ երկվորյակների դեպքում	34
8.6. ԽԹԲ մեթոդիկան բազմապտուղ հղիության դեպքում.....	35
8.7. ԽԹԲ բիխորիալ երկվորյակների դեպքում.....	35
8.8. ԽԹԲ մոնոխորիալ երկվորյակների դեպքում.....	35
9. Ինվազիվ միջամտություններին նախորդող թրոմբոկանխարգելում	36

10. Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ	36
Գրականության ցանկ	37
Հավելված 1.....	47
Ապացույցների որոնման և գանհատման դասակարգում	47

Հապավումներ

ԱՄ՝ ապացույցների մակարդակ	
ԲՄԱ՝ բարդացած մանկաբարձական անամնեզ	
ԴՆԹ՝ դեզօքսիռիբոնուկլեինաթթու	
ԽԹԲ՝ խորիոնի թավիկների բիոպսիա	
ԽՈ՝ խորիուրդների որակ	
ՀԳՀ՝ համեմատական գենոմային հիբրիդիզացիայի	
Հ-ՀՌԹ՝ համակցված հակառետրովիրուսային թերապիա	
ՀՌ՝ հարաբերական ռիսկ	
ԻՌ՝ իրական ռիսկ	
ՄԶԻ՝ մարմնի զանգվածի ինդեքս	
ՊՆԱԴ՝ պտղի ներարգանդային աճի դանդաղում	
ՊՇՌ՝ պոլիմերազային շղթայական ռեակցիան	
ՈւՁ՝ ուլտրաձայնային	
ՈւՁՀ՝ ուլտրաձայնային հետազոտություն	
ՕՏ՝ օձիքային տարածություն	
DNA՝ deoxyribonucleic acid	
cffDNA՝ Cell-Free Fetal DNA (deoxyribonucleic acid)	
CI (confidence interval)՝ հավաստիության միջակայք	
CNV (Copy number variation)՝ պատճենների թվի վարիացիաների	
FISH (fluorescence in-situ hybridization)՝ ֆյուորեսցենտային in situ հիբրիդիզացիա	
HbcAg՝ վիրուսային հեպատիտ B-ի կորիզային համաձինը	
HbeAg՝ վիրուսային հեպատիտ B-ի պլազմային համաձինը	
HbsAg՝ վիրուսային հեպատիտ B-ի մակերեսային համաձինը	

HBV (Hepatitis B virus)՝ հեպատիտ B վիրուս

HCV (Hepatitis C virus)՝ հեպատիտ C վիրուս

HIV (human immunodeficiency virus)՝ ՄԻԱՎ (մարդու իմունային անբավարարության վիրուս)

ISUOG (The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology)՝ Մանկաբարձական և գինեկոլոգիական ուլտրաձայնախիյին ախտորոշման միջազգային միություն

NIPT (noninvasive-prenatal-testing)՝ ոչ ինվազիվ պրենատալ մեթոդ

PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A)՝ հղիության հետ կապված պլազմային պրոտեին Ա

RCT(randomized controlled trial)՝ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում
Rh (Rhesus)՝ ռեզուս գործոն

QF-PCR (Quantitative Fluorescence-Polymerase Chain Reaction)՝ քանակական ֆյուորեսցենսային պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա

1. Նախաբան

Ներկա դարաշրջանում գերակշռում են հետազոտման ոչ ինվազիվ մեթոդները (պտղի ոչ բջջային ԴՆԹ հետազոտման մեթոդները (cffDNA), ինչի կապակցությամբ զգալիորեն նվազել է ինվազիվ միջամտությունների ծավալը, որն ունի մեծ ազդեցություն կլինիկական պրակտիկայի վրա: Ուղեցույցում ներկայացված են ինվազիվ հետազոտությունների վերաբերվող տեխնիկական հարցերը, իրականացման ժամկետները, կլինիկական ցուցումները, հնարավոր բարդությունները և նրանց առաջացման ռիսկերը, միջամտությունների իրականացման չափանիշները և միջամտությունից առաջ և հետո իրականացվող ընթացակարգեր:

2. Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է *Մանկաբարձությունում և գինեկոլոգիայում ուլտրաձայնային ախտորոշման հայկական ասոցիացիայի* կողմից:

Տեղայնացման/ադապտացիայի սկզբնաղբյուր է հանդիսացել Մանկաբարձական և գինեկոլոգիական ոլորաձայնախիյին ախտորոշման միջազգային միության՝ ISUOG-ի (The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) կլինիկական ստանդարտների Կոմիտեյի (The ISUOG Clinical Standards Committee – CSC) կողմից 2016թ. մշակված կլինիկական ուղեցույցը՝ ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics Փաստաթղթը նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցների ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը: Ապացույցների մակարդակները (ԱՄ) տրված են թվային իսկ և խորհուրդների որակը (ԽՈ) տառային նշաններով՝ A, B, C, D: Խորհուրդների ամեն ցածր որակին շնորհվել է «Լավագույն պրակտիկայի խորհուրդ» (Good Practice Point) սահմանումը ինչը ենթադրում է, որ այն հիմնված է միայն ուղեցույցի աշխատանքային խմբի անդամների փորձի վրա: Ապացույցների գնահատման համակարգի մանրամասները՝ տես Հվաելված 1-ում:

Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները իրականացվել են ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ միջմասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների առերես հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս: Սույն Ուղեցույցը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

3. Ինվազիվ միջամտություններ

3.1. Ամնիոցենտեզ

- Ամնիոցենտեզը պետք է իրականացվի 15^{+0} շաբաթ գեստացիոն ժամկետը լրանալուն պես կամ հետո (**ԽՈ՝ A**)
- 20-22G ասեղը տեղադրվում է տրանսաբդոմինալ շարունակական ուլտրաձայնային ախտորոշիչ վերահսկման պայմաններում (**ԽՈ՝ B**)
- Անհրաժեշտ է խուսափել ասեղի ներդրումից պորտալարի պլացենտայի մեջ մտնող հատվացում միջով, և եթե դա տեխնիկապես հնարավոր է պետք է խուսափել անգամ պլացենտան վնասելուց, հատկապես Rh(=) կանանց դեպքում (**ԽՈ՝ C**)
- Ստացված ասպիրատում մայրական բջիջների հայտնաբերման հաճախականությունը մեծանում է հեմոռագիկ ամնիոտիկ հեղուկի առկայության դեպքում, կամ մեթոդն իրականացնող բժշկի ցածր փորձառության դեպքում: Նվազեցնելու համար ստացված ամնիոտիկ հեղուկի մայրական բջիջներով աղտոտումը, ցուցված է անջատել ստացված հեղուկի առաջին 2 ml (**ԽՈ՝ C**):

Ամնիոցենտեզն իրենից ներկայացնում է տրանսաբդոմինալ ճանապարհով ամնիոտիկ հեղուկի ասպիրացիա (արտաձծում) արգանդի խոռոչից:

Այս գործողությունը կատարվում է սկսած 1970 –ականներից:

3.1.1. *Տեխնիկա*

20–22G ասեղը տեղադրվում է տրանսաբդոմինալ շարունակական ուլտրաձայնային ախտորոշիչ վերահսկման պայմաններում [2-5]: Խորհուրդ է տրվում հստակ մուտք, կանխարգելելու համար ամնիոտիկ թաղանթի վնասումը (ԱՄ՝ 1-): Փոքր ռանդոմիզացված հետազոտությունը ($n=200$) համեմատելով 20G և 22G ասեղները նախատեսված ամնիոցենտեզի համար, ցույց է տվել, որ ներարգանդային արյունահոսության հավանականությունը 2 դեպքում էլ գրեթե համանման են (4/100 8/100), սակայն ավելի մեծ տրամաչափի ասեղի դեպքում 20G ամնիոտիկ հեղուկն ավելի արագ է առբերվում (ԱՄ՝ 2+): Ռետրոսպեկտիվ ուսումնասիրությունները ($n=793$)

նմանատիպ արդյունք են հաղորդում պտղի կորստի տեսանկյունից 20G (1.57%), 21G (1.47%), 22G (1.61%) ասեղների օգտագործման դեպքում:

Ասեղի տրանսպլացենտար անցման հետևանքներն ուսումնասիրված են Ռետրոսպեկտիվ (հետահայաց) կոհորտային հետազոտություններում: Պտղի կորստի հաճախականությունները գրեթե համարժեք են ամնիոցենտեզի ներթափանցային և ներպլացենտար մուտքերի դեպքում, սակայն տրանսպլացենտար ասպիրացիան ուղեկցվում է արյունային ասպիրատի ստացման հավանականության մեծացմամբ [8 - 11]: Այնուամենայնիվ, ներկայումս առաջարկվում է խուսափել ասեղի ներդրումից պորտալարի պլացենտայի մեջ մտնող հատվածում և եթե դա տեխնիկապես հնարավոր է խուսափել պլացենտան վնասելուց (հատկապես Rh(=) կանանց դեպքում):

(ԱՄ՝ 1+):

- Այն բանից հետո, երբ ասեղը հասնում է ամնիոտիկ խոռոչ, ասեղի մանդրեն հեռացվում է և արտածվում է 15–30 մլ հեղուկ (կախված ցուցումներից): Ասպիրացիան կարող է կատարվել վիրաբույժի, ասիստենտի կողմից կամ վակուում սարքավորման միջոցով:
- Ստացված ամնիոտիկ հեղուկի նմուշներում կարող են հայտնաբերվել մայրական բջիջներ: Ինչպես ցույց են տվել նախկին հետազոտությունները, յուրաքանչյուր երկու նմուշներից մեկը պարունակում է մայրական բջիջների 20% ավել քանակություն, այս համամասնությունը գերազանցում է 50% -ը արյունային նմուշների դեպքում: Ռետրոսպեկտիվ 150 դեպքերի հետազոտությունները ցույց են տվել, որ մայրական բջիջներով հագեցվածությունը հատկապես բարձր է ընկերքի վնասման դեպքում (6,0%-ը 1,0%-ի), երկու փորձերի դեպքում (27,5%-ը 2,0%-ի) և միջամտությունն իրականացնող բժշկի անփորձության դեպքում: Մայրական բջիջներով աղտոտվածությունը (0,35%) նվազել է վերջին 6332 հետազոտությունների պարագայում: Մայրական բջիջներով աղտոտումը նվազագույնի հասցնելու համար առաջարկվում է անջատել ստացված ասպիրատի առաջին 2 մլ-ը **(ԱՄ՝ 2+):**

3.1.2. Ամնիոցենտեզի իրականացման ժամկետները

Անվտանգությունն ու ախտորոշման հուսալիությունը հղիության վաղ ($<14^{+0}$ շաբաթ) և միջին ($>15^{+0}$ շաբաթ) եռամսյակներում ուսումնասիրվել են դեռ (RCTs) 1990-ականներից: Չնայած հետազոտությունների փոքր քանակի ($n=695$) հայտնաբերել են նմանատիպ հարաբերակցություն ինչպես ընդհանուր պտղի կորուստների (7.8% և 7.4% համապատասխան) և այնպես էլ պտղի բնածին արատների դեպքում (2.4% և 2.6% համապատասխան) 18, 19, սակայն ավելի լայնածավալ ($(n=4374)$ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող բազմակենտրոն հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վաղ ամնիոցենտեզը (11^{+0} ից 12^{+6} շաբաթ) ուղեկցվում է պտղի կորստի ավելի բարձր հաճախականությամբ (7.6% և 5.9% համապատասխան), պտղի վերջույթներ դեֆորմացիաների բարձր հավանականությամբ (1.3% և 0.1% համապատասխան) և միջամտությունից հետո պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսքի հավանականության մեծացմամբ (3.5% և 1.7% համապատասխան), ի տարբերություն (15^{+0} ից 16^{+6} շաբաթ) ժամկետներում իրականացվող ամնիոցենտեզի [20, 21]: Սա կարող է պայմանավորված լինել արտաէմբրիոնալ ցելումիկ ծածկույթի պահպանման հետ հղիության առաջին եռամսյակում, կամ ամնիոնի խոռոչում ամնիոտիկ հեղուկի ցածր մակարդակի հետ: Վերջին մտահոգությունների հետ կապված, նեկայումս, գիտական և մասնագիտական մարմիններն առաջարկում են ամնիոցենտեզի իրականացումը հղիության 15^{+0} գեստացիոն հասակում [2, 17, 22] (ԱՄ՝ 1+):

3.1.3. Լաբորատոր դրույթներ

Ամնիոցիտների կուլտիվացման անհաջողություն դիտվել է 0.1% փորձերի դեպքում: Կուլտիվացման անհաջողությունը գերազանցապես պայմանավորված է եղել ամնիոտիկ հեղուկի արյամբ աղտոտման և ուշ գեստացիոն ժամկետում կուլտիվացման հետ [17]: Ամնիոտիկ բջիջների գենետիկ մոզաիցիզմ հայտնաբերվել է 0.25 % դեպքերում: Այդ դեպքերում անցկացվում է գենետիկական խորհրդատվություն և կախված արդյունքից իրականացվում է պտղի արյան նմուշի հետազոտություն՝ բջջային մոզաիցիզմը բացառելու նպատակով [17].

Կուլտիվացման անհաջողության ռիսկն ավելանում է հղիության գեստացիոն ժամկետի աճին զուգահեռ: Ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ 28շաբաթ գեստացիոն ժամկետից բարձր ժամկետներում իրականացվող

ամնիոցենտեզի դեպքում, կուլտիվացման անհաջողության ռիսկը հասնում է 9.7% [23] (**ԱՄ՝ 2++**):

3.1.4. Բարդություններ

Հղիները, որոնք ենթարկվել են ամնիոցենտեզի ի համեմատ ստուգիչ խմբի, ենթարկվել են պտղի կորստի 0.1% -ից 1% ռիսկի, վերջին տվյալներով ավելի մոտ ռիսկի սանդղակի ստորին սահմանին (**ԽՈ՝ B**):

Միջամտության արդյունքում ամնիոտիկ թաղանթի պատռվածքի ռիսկը կազմում է 1–2%, ընդ որում տվյալ դեպքում կանխագուշակումն ավելի բարենպաստ է, քան պտղաջրերի ինքնաբեր սպոնտան վաղաժամ արտահոսքի դեպքում: (**ԽՈ՝ B**):

Պտղի վնասումն ու զգալի մայրական բարդությունները բավականին հազվադեպ երևույթներ են (**ԽՈ՝ D**):

Փորձն ու տեղեկացվածությունը ամնիոցենտեզի միջամտությանը զգալիորեն կնվազեցնեն պտղի կորստի դեպքերը: Բազմակի միջամտությունները, ամնիոտիկ հեղուկում արյան հետքերի առկայությունը և պտղի զարգացման դեֆեկտների առկայությունը մեծացնում են պտղի կորստի հավանականությունը: Այլ ռիսկի գործոնների ազդեցությունն ավելի նվազ է (**ԽՈ՝ C**):

Պտղի կորուստ

Ամնիոցենտեզի արդյունքում պտղի կորստի հաճախականության մասին տվյալներ ստացվել են գերազանցապես դիտարկումների արդյունքում: Կա միայն մեկ RCT (Ռետրոսպեկտիվ կոհորտային հետազոտություն), իրականացված Դանիայում 1986 թվականին, որի ընթացքում 4606 ցածր ռիսկային կանայք դիտարկվել են թե ամնիոցենտեզից հետո, թե սպասողական գործելակերպի պայմաններում: Պտղի կորստի հաճախականությունը ամնիոցենտեզից հետո կազմել է 1.7% ի տարբերություն ստուգիչ խմբի 0.7%, փաստացի զիջելով 1.0% պայմանավորված ամնիոցենտեզ-կախյալ ռիսկով (**ԱՄ՝ 1+**):

Մի շարք դիտարկումային ուսումնասիրություններ և ժամանակակից հետազոտություններ ցույց են տվել, որ կրելախախտի միջամտություն կախյալ ռիսկը կազմում է 0.11% (24) (**ԱՄ՝ 2++**): Դանիայում անցկացված 147 987 միջամտությունների վերանայումը, հրապարակված 2016 թվականին, արձանագրել է կրելախախտ 0.56%

ամնիոցենտեզից հետո 28 օրվա ընթացքում և 0.09% ռիսկ մեռելաձնության ամնիոցենտեզից հետո 42 օրվա ընթացքում [25] (**ԱՄ՝ 2++**):

Ամնիոտիկ հեղուկի արտահոսք

Ամնիոցենտեզին հաջորդող ամնիոտիկ հեղուկի արտահոսքի ռիսկը բարձր է հղիության առաջին 24 շաբաթներում: Այս երևույթի առաջացման ռիսկը տատանվում է 1-2% -ի սահմաններում [17,19,26]: Այնուամենայնիվ ամնիոցենտեզի արդյունքում ամնիոտիկ հեղուկի արտահոսքի և նույն ժամկետում ամնիոտիկ հեղուկի ինքնաբեր արտահոսքի համեմատման արդյունքում հաստատվում է, որ առաջին դեպքում պտղի կորստի ռիսկը ավելի ցածր է [27] (**ԱՄ՝ 2++**):

Խորիոնամնիոնիտի

Խորիոնամնիոնիտի և արգանդային ինֆեկցման ռիսկը ամնիոցենտեզից հետո շատ ցածր է ($<0.1\%$) [17]:

Ասեղային վնասվածք

Ամնիոցենտեզի ասեղով առաջացող պտղի վնասման հաճախականությունը բավականին ցածր է [17]: Նկարագրված են եզակի վնասվածքներ, առավելապես առանց ուղեցույցների իրականացված միջամտությունների ժամանակ: Նկարագրված են ակնագնդի վնասվածք, մաշկի վնասվածք (քերծվածք, կտրվածք), ջլերի վնասվածք, պտղի անոթների վնասվածք, ուղեղի վնասվածք (այդ թվում ցեֆալոմալացիա) [32,33] (**ԱՄ՝ 3**):

Մայրական բարդություններ

Ամնիոցենտեզի արդյունքում առաջացած ծանր մայրական բարդություններ, ինչպիսիք են սեպսիսը և մայրական մահը նկարագրվում են շատ հազվադեպ [34-38]: Այս հետևանքները կարող են պայմանավորված լինել մոր աղիները անզգուշությամբ վնասելու հետ: Ավելին, միկրոօրգանիզմները կարող են կոլոնիզացնել ՈւՁ սարքի գելը և զոնդը և բերել մոր ինֆեկցման (**ԱՄ՝ 3**):

3.1.5. Բարդությունների ռիսկի գործոններ

Տարեկան հարյուր և ավել միջամտությունների իրականացման դեպքում դիտվում է պտղի կորստի ցածր ռիսկ (**ԱՄ՝ 2+**):

Ամնիոցենտեզի ընթացակարգերի (երեք և ավելին պունկցիա) մեծ քանակը ավելացնում են պտղի կորստի ռիսկը: Եթե անհրաժեշտ են երկու և ավելի

միջամտություններ, ապա դրանք անհրաժեշտ է իրականացնել առնվազն 24 ժամ միջակայքով [3,23]:

Պտղի կառուցվածքային անոմալիաների առկայությունն ինքնին ասոցացվում է կրելախախտի բարձր ռիսկով, որը մեծանում է յուրաքանչյուր հաջորդ ամնիոցենտեզի հետ: Արյունային կամ դարչնագույն ամնիոտիկ հեղուկի ստացումը, խոսում է ներամնիոնալ արյունահոսության մասին և հետագա պտղի կորստի ռիսկի մասին: Սա վկայում է, որ ներամնիոնալ արյունահոսության հիմքում կարող է ընկած լինել պլացենտայի ախտաբանությունը (**ԱՄ՝ 2+**):

Ըստ փորձագետների կարծիքի հարց է ծագում ամնիոցենտեզ իրականացնող վիրաբույժի կոմպետենտության, երբ պտղի կորստի հաճախականությունը գերազանցում է 4/100 անընդմեջ իրականացվող ամնիոցենտեզի պրոցեդուրաների դեպքում (**ԱՄ՝ 2+**):

Ամնիոցենտեզի ընթացքում պտղի կորստի ռիսկը բարձրացնող մի քանի ռիսկի գործոններ ևս առաջարկվել են, որոնք սակայն դեռևս հետևողականորեն ապացուցված չեն: Ռիսկի գործոնների այս խմբին են պատկանում արգանդի ֆիբրոիդները, Մյուլլերյան մալֆորմացիաները, խորիոնամնիոնալ անջատում, ռետրոխորիալ հեմատոմա, նախորդող կամ ընթացիկ մայրական արյունահոսություն, մոր ՄՁԻ-ն $>40 \text{ kg/m}^2$, բազմածնություն (>3 ծննդաբերություն), արտահայտված հեշտոցային վարակ, անամնեզում երեք և ավելի կրելախախտերի առկայություն (**ԱՄ՝ 2+/2-**):

3.2. Խորիոնի թավիկների բիոպսիա

Խորիոնի թավիկների բիոպսիան (ԽԹԲ) պետք է իրականացվի 10^{+0} շաբաթ գեստացիոն ժամկետից հետո (**ԽՈ՝ A**)

Այն կարող է իրականացվել տրանսաբդոմինալ կամ տրանսցերվիկալ, կախված իրականացնող բժշկի փորձառությունից և պլացենտայի տեղակայումից:

Չկան կատարված համեմատական ռետրոսպեկտիվ կոհորտային հետազոտություններ ԽԹԲ ենթարկված և չենթարկված խմբերում պտղի կորստի ցուցանիշների մասին, սակայն դիտողական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ այն բավականին ցածր է 0.2 ից - 2% (**ԽՈ՝ B**):

Կրեախախտերի ռիսկը ԽԹԲ-ից հետո նվազում է բժշկի փորձի աճին համեմատական: Կրկնակի պունկցիաները և գեստացիոն ժամկետը <10 շաբաթ բարձրացնում են պտղի կորստի ռիսկը (**ԽՈ՝ B**):

Այս միջամտության արդյունքում դուրս են բերվում տրոֆոբլաստի բջիջները պլացենտայից: Տվյալ միջամտությունը առաջին անգամ նկարագրվել է Չինաստանում 1970-ականների կեսերին և շրջանառության մեջ է դրվել կլինիկական պրակտիկայում 1980-ականների սկզբին:

3.2.1. Տեխնիկա

Ասեղը պետք է ներդրվի պլացենտա ՌԻՁ շարունակական հսկողությամբ: Որպես կանոն դա իրականացվում է ազատ ձեռքի տեխնիկայով՝ բժշկի ազատ ձեռքով կամ բիոպսիայի ադապտոր սարքի միջոցով: Քանի որ այս երկու եղանակների արդյունավետության և անվտանգության մասին տվյալները բացակայում են, ուստի մեթոդի ընտրությունն իրականացվում է ելնելով բժշկի փորձառությունից կամ նախընտրությունից [7,45]: Դեպի պլացենտա մուտքը տրանսցերվիկալ է կամ տրանսարդոմինալ: ՌԿՀ անցկացվող 3873 կանանց հետ (գեստացիոն ժամկետը 7-12 շաբաթ, առավելագույն >102.) ցույց են տվել, որ պտղի կորստի (2.3% և 2.5%) և հաջող նմուշառման (95% vs 94%) հաճախականությունները երկու դեպքում էլ գրեթե միևնույնն են [46]: (**ԱՄ՝ 1 +**)

Տրանսարդոմինալ մուտք

Այս մուտքով ԽԹԲ դեպքում կարող է օգտագործվել տեղային անզգայացում: (**ԱՄ՝ 4**): Օգտագործվում է կամ կենտ ասեղ 17–20G համարի կամ զույգ ասեղային հավաքածու՝ արտաքինը 17/19G և ներքինը 19/20G համարներով (**ԱՄ՝ 1–**): Այն պահին երբ ասեղը հասնում է նախատեսված թիրախին պլացենտայում իրականացվում են ասեղի 1-10 հետ ու առաջ շարժումներ, որոնց ընթացքում իրականացվում է վակուում նմուշառում և նմուշների ասպիրացիա վակուում ադապտորի կամ օգնականի ձեռքային օժանդակման միջոցով [3,45,48] :

Տրանսցերվիկալ մուտք.

Բիոպսիայի համար նախատեսված աքցանը անցակցվում է ներհեշտոցային և պարանոցային խողովակի միջոցով մոտեցվում տրոֆոբլաստի թիրախ հատվածին: Բիոպսիայի իրականացման համար կարող է կիրառվել նաև պլաստիկ կամ մետաղյա

մանդրենով կատետր: ՌԿՀ անցկացվող 200 կանանց հետ (10^{+0} -ից 12^{+6} գեստացիոն ժամկետում) իրականացված ԽԹԲ ցույց են տվել, որ տրավմատիզմի և արդյունավետության հաճախականությունը բիոպսիայի աքցանի և կատետրի օգտագործման արդյունքում համադրելի են (**ԱՄ՝ 1-**), ամեն դեպքում վերջին մեթոդը նախընտրելի է և՛ բժշկի, և՛ պացիենտի կողմից [49]: Ստացված խորիոնի թավիկների քանակը գնահատվում է տեսողական: Վավերական արդյունքի համար պահանջվում է ոչ պակաս քան 5 մգ նմուշ: Նմուշառման ձախողում նկարագրված է 2.5–4.8% դեպքերում [2, 45]:

3.2.2. Ժամկետները

ԽԹԲ չպետք է իրականացվի մինչև հղիության 10^{+0} շաբաթ գեստացիոն ժամկետը, պայմանավորված մինչ այդ բարդությունների և պտղի կորստի բարձր ռիսկով [2, 17]: 1990 սկզբում իրականացված հետազոտությունները հաղորդում են, որ մինչև հղիության 10^{+0} շաբաթ ԽԹԲ ենթարկված հղիների պտուղների մոտ էականորեն բարձր է դիմաձնոտային հիպոպլազիայի և վերջույթների ձևախախտման հավանականությունը ի համեմատ ընդհանուր պոպուլյացիայի: Տվյալ վարկածը հաստատելու կամ հերքելու համար հետազոտություններն անբավարար են: Ենթադրվում է, որ պտղի վերջույթներ և ծնոտի հյուսվածքները մինչև հղիության 10^{+0} շաբաթը առավել զգայուն են անոթային արյունամատակարարման խաթարման հանդեպ [3, 50, 51] (**ԱՄ՝ 3**):

3.2.3. Լաբորատոր ասպեկտներ

Ցիտոտորոֆոբլաստային կուլտուրայի ստացման ձախողում դիտվում է մինչև 0.5% դեպքերում, այն էլ երբ խորիոնի թավիկների զանգվածը փոքր է 5 մգ-ից [49]: Ընդ որում որոշ դեպքերում դիտվում է մայրական դեցիդուալ բջիջներով նմուշի կոնտամինացիա (ախտոտում), որից խուսափելու համար անհրաժեշտ է տարանջատում մանրադիտակի միջոցով [52] (**ԱՄ՝ 2-**): Պլացենտար բջիջների մոզաիցիզմ նկատվում է 1% դեպքերում [17]: Այս պարագայում պահանջվում է գենետիկ խորհրդատվություն և խորհուրդ է տրվում ամնիոցենտեզ՝ տարբերակելու համար պտղի բջիջների մոզաիցիզմը պլացենտար սահմանափակ մոզաիցիզմից [17]:

3.2.4. Բարդություններ

Պտղի կորուստ

Տվյալներ ԽԹԲ կախված կրելախախտերի ռիսկի վերաբերյալ առկա են միայն ՌԿՀ հիման վրա ստացված: ԽԹԲ ենթարկվող կանանց մոտ ի համեմատ հսկիչ խմբի պտղի կորստի ռիսկը կազմում է 0.2% -ից 2% [2, 24]: Ռիսկը ցածր է փորձառու կենտրոններում և բարձրանում է ավելի ցածր փորձառությամբ կենտրոններում տատանվելով 1/150 ից 1/500 [2, 53]:

Ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունները կատարված Դանիական ռեեստրում, որտեղ հետազոտվել են 31 355 կանայք, որոնց մոտ իրականացվել է ԽԹԲ, ցույց են տվել, որ պտղի ընդհանուր կորուստների հաճախականությունը ԽԹԲ-ից հետո կազմում է 1.9% (այն դեպքում, երբ ամնիոցենտեզից հետո կազմում է 1.4%): Ընդորում կրելախախտերի հաճախականությունը հակադարձ համեմատական կորելացիայի մեջ է իրականացվող միջամտությունների թվի հետ և 40%-ով բարձր է այն բաժանմունքներում, որտեղ իրականացվում է ավելի քիչ քան 1500 միջամտություն ի համեմատ բաժանմունքների անցկացնող 1500-ից ավելի միջամտություններ [40] (ԱՄ՝ 2++): Նույն տվյալների բազայի թարմացումը ցույց է տվել ԽԹԲ –ի չունի էական ազդեցություն պտղի կորստի հաճախականության վրա: (Կրելախախտի ռիսկը 0.21% ԽԹԲ ից 21 օր հետո) [25] (ԱՄ՝ 2+): Ստացված արդյունքը համանման է իրականացված ծավալուն ռետրոսպեկտիվ հետազոտությանը, երբ գրանցվել են կրելախախտերի հաճախականությունը ԽԹԲ տարած 5243 կանանց մոտ ի համեմատ 4917 կանանցից կազմված հսկիչ խմբի: Համաձայն այս հետազոտության պտղի կորստի հաճախականությունը ԽԹԲ տարած կանանց մոտ էականորեն չի բարձրանում ի համեմատ հսկիչ խմբի, (24 շաբաթից 0,22% (95%CI; 0,71 – 1,16%) [24]; այս հետազոտության մեջ ընդգրկված չեն 2016 Դանիական տվյալները (ԱՄ՝ 2++):

Տրանսցերվիկալ ԽԹԲ ի արդյունքում պտղի կորստի հաճախականությունը կազմել է 2.5% - 1251 միջամտությունների ռետրոսպեկտիվ դիտարկման արդյունքում: Կրելախախտերի հաճախականության համանման արդյունքներ են ստացվում լայնածավալ ՌԿՀ ժամանակ, երբ համեմատվում են ԽԹԲ տրանցերվիկալ և տրանսաբդոմինալ մեթոդների արդյունքները (2.5% ընդդեմ 2.3%) (ԱՄ՝ 1+): Ռանդոմիզացված հետազոտություններից մեկը համեմատել է կրելախախտերի

հաճախականությունը հղիության երկրորդ եռամսյակում իրականացվող ամնիոցենտեզի հետ, որի արդյունքում չի հայտնաբերվել էական տարբերություն կրեախախտերի ընդհանուր հաճախականության մեջ երկու միջամտությունների դեպքում (6.3% ընդդեմ 7%; հարաբերական ռիսկ (<Ռ), 0.90 (95%CI, 0.66–1.23) [36] (ԱՄ՝ 1-):

Այնուամենայնիվ չորս ռանդոմիզացված հետազոտությունների մետա վերլուծությունը ցույց է տվել, որ ի տարբերություն երկրորդ եռամսյակում իրականացված ամնիոցենտեզի տրանսցերվիկալ ԽԹԲ-ն կրում է հղիության ընդհանուր կրեախախտերի (<Ռ, 1.40 (95% CI, 1.09–1.81)) և ինքնաբեր վիժումների (<Ռ 1.50 (95% CI, 1.07–2.11) [57] ավելի բարձր ռիսկ:

Հեշտոցային արյունահոսություն

Հեշտոցային արյունահոսությունը հանդիպում է միջամտությունների 10% դեպքերում [52, 53]: Ընդ որում այս երևույթը ավելի հաճախակի է տրանսցերվիկալ միջամտությունից հետո (ավելի քան 30% միջամտությունների ընդհանուր թվից), ի համեմատ տրանսաբդոմինալի (ԱՄ՝ 2-):

Հազվադեպ բարդություններ

Ամնիոտիկ հեղուկ արտահոսք միջամտությունից հետո դիտվում է < 0.5% դեպքերում (ԱՄ՝ 2-): Հստակ տվյալներ այդ դեպքում հղիության կրեախախտի վերաբերյալ չկան: ԽԹԲ իվ հետո խորիոնամնիոնիտի և ներարգանդային ինֆեկցման ռիսկը շատ ցածր է (1–2/3000) [52] (ԱՄ՝ 2-): Սեպտիկ շոկի և մայրական մահացության ռիսկ է դեպք ԽԹԲ-ից հետո չի նկարագրվել:

ԽԹԲ-ի կապը պրեէկլամպսիայի և պրոդի ներարգանդային աճի դանդաղման (ՊՆԱԴ) հետ

Կան որոշ հաղորդումներ, որոնք կապ են հաստատում ԽԹԲ-ի և հղիության երկրորդ կեսում զարգացող գեստոզի՝ պրեէկլամպսիայի միջև, ենթադրաբար պայմանավորված ԽԹԲ-ի արդյունքում պլացենտայի վնասմամբ, սակայն այս եզրահանգումները շարունակական հետազոտությունների արդյունք չեն և չեն հաստատվել մետա վերլուծությունների արդյունքում [58] (ԱՄ՝ 2+): Կախյալ հետազոտությունը չի հայտնաբերել կապ ԽԹԲ-ի և ՊՆԱԴ միջև, հետազոտությունների ավելի բարձր մակարդակը ցույց է տվել, որ պրեէկլամպսիայի

համեմատաբար բարձր հաճախականությունն ԽԹԲ տարած կանաց մոտ պայմանավորված է առավելապես, մայրական և պտղային ուղեկցող բարդություններով, մասնավորապես ցածր հղիության հետ ասոցացված պրոտեին A(PAPP-A), արգանդային զարկերակների ռեգիստենտության բարձրացում (ԱՄ՝ 2+):

3.2.5. Բարդությունների առաջացման ռիսկեր

Պտղի կորստի ցածր հաճախականություն գրանցվում է, եթե տարեկան կտրվածքով անցկացվում են ավելին քան 100 միջամտություններ:

Փորձագետների կարծիքով միջամտությունն իրականացնող բժշկի կոմպետենտությունը պետք է վերագնահատվի, եթե պտղի կորստի տեմպերը գերազանցում են 8/100, իսկ նմուշառման ձախողման տեմպերը գերազանցում են 5/100 [2]:

Ըստ լայնածավալ հետազոտությունների ԽԹԲ-ից հետո զարգացող կրելախախտի ռիսկի գործոններն են. աֆրոամերիկյան ռասսան, առնվազն երկու ասպիրացիա՝ ասեղի երկու ներդրում, ծանր արյունահոսություն ԽԹԲ-ի ընթացքում, մոր տարիքը փոքր 25-ից, գեստացիոն ժամկետը <10 շաբաթ (ԱՄ՝ 2++): Պտղի կառուցվածքային անոմալիաների ինչպես նաև հաստացած ՕՏ առկայությունը ասոցացվում են կրելախախտի բարձր ռիսկի հետ, ավելի է մեծանում ԽԹԲ –ից հետո [2]: PAPP-A պրոտեինի ցածր մակարդակը ևս ասոցացվում է ԽԹԲ-ից հետո կրելախախտի բարձր ռիսկի հետ: Ենթադրվում է, որ դա պայմանավորված է նրանով, որ PAPP-A ցածր մակարդակն ինքնին հետևանք է պլացենտար ֆունկցիայի խանգարումների [60] (ԱՄ՝ 2 ++): Կան

գործոններ, որոնք ենթադրաբար մեծացնում են ԽԹԲ ին հաջորդող պտղի կորստի ռիսկը, չնայած դրանց հավաստիությունը չի ապացուցվել: Այդպիսիք են արգանդի միոմա, մոր մեծ տարիք, արգանդի զարգացման անոմալիաներ, խորիոնամնիոնալ տարանջատում, ռետրոխորիալ հեմատոմա, նախորդող կամ ներկա մայրական արյունահոսություն, հետթեքված արգանդ, պտղի կայուն բրադիկարդիա միջամտությունից հետո (ԱՄ՝ 2-):

3.3. Պտղի արյան նմուշառում

- Պտղի արյան նմուշառումը (ՊԱՆ) կատարվում է տրանսաբդոմինալ ճանապարհով, հղիության 18⁺⁰ գեստացիոն ժամկետից հետո, 20–22G համարի ասեղով՝ շարունակական ՌԻՁ հսկողության ներքո:
- ՊԱՆ ամենահաճախակի ցուցումներն են պտղի քրոմոսոմային մոզաիցիզմի կասկածի հաստատումը ամնիոցենտեզից հետո և պտղի հեմոգրամմայի գնահատումը:
- ՊԱՆ-ից հետո պտղի կորստի ռիսկի գործոններ են՝ պտղի կառուցվածքային դեֆեկտները (ներառյալ ջրգողությունը), ՊՆԱԴ և ենթադրաբար գեստացիոն ժամկետը <24 (ԽՈ՝ B):
- ՊԱՆ-ի նպատակով պորտալարի երակին հասնելու տարբեր եղանակներ կան՝ կորդոցենտեզը (պորտալարի պլացենտայի մեջ մտնող հատվածում և պորտալարի ազատ գալարում) և երակի ներյարդային հատվածի պունկցիա պտղի լյարդի միջով:

Կորդոցենտեզը դա ՌԻՁ շարունակական հսկողությամբ իրականացվող պորտալարի երակի պունկցիան է՝ դիագնոստիկ (ՊԱՆ) կամ թերապևտիկ (ներարգանդային տրանսֆուզիայի կամ դեղորայքի ներմուծման) նպատակներով: ՊԱՆ վերաբերյալ առաջին նկարագրությունները հրատարակվել են 1987 թվականին: ՊԱՆ պետք է իրականացվի հղիության 18⁺⁰ գեստացիոն ժամկետից հետո, քանի որ մինչ այդ իրականացված միջամտությունը հղի է պտղի կորստի բարձր ռիսկով [62]:

3.3.1. Տեխնիկա

- Շարունակական ՌԻՁ հսկողության ներքո 20–22G համարի ասեղը տրանսաբդոմինալ մուտքով ներդրվում է պորտալարի երակ: Առավել տարածված է ազատ ձեռքային մեթոդը, սակայն որոշ դեպքերում օգտագործվում է ասեղի ուղղորդիչ: Եթե ընկերքը արգանդի առաջային պատին է, խորհուրդ է տրվում պունկցիան կատարել պորտալարի պլացենտային կպման մակարդակին, եթե պլացենտան կպած է արգանդի հետին պատին, ապա կատարվում է պորտալարի ազատ գալարի պունկցիա կամ պորտալարի երակի ներորովայնային հատվածի պունկցիա [62] (ԱՄ՝ 4):

Այն պահին, երբ ասեղը հասնում է թիրախին, խորհուրդ է տրվում լվացում ֆիզ լուծույթով, ճիշտ տեղակայումը հստակեցնելու համար: Պետք է զգուշանալ պորտալարի զարկերակների վնասումից: Ներարկիչի միջոցով ասպիրացիան կատարվում է բժշկի կամ օգնականի կողմից, մինչև արյան նմուշի ստացումը: Արյան ծագումը պետք է հստակեցվի մանրադիտակով (ավտոմատացված արյան անալիզատոր)՝ գնահատվում է բջջի միջին կորպուսկուլյար չափը կամ կիրառվում է արագ թթվայնացման թեստ (i.e.Kleihauer Betke or Apt test) [62]:

- Պտղի ներյարդային երակի պունկցիան այլընտրանքային մեթոդ է, որը կիրառվում է, երբ պորտային երակի պունկցիան դժվարացած է, կամ ձախողված [63]: Այս մեթոդի լրացուցիչ առավելություններն են պորտալարի հետ կապված բարդությունների բացակայությունը, պտղի արյան կորստի և մայր-պտուղ արյունահոսության ցածր ռիսկը և վստահություն նմուշի պտղային ծագման վերաբերյալ:

3.3.2. Պտղի կորուստ

- ՊԱՆ-ից հետո առաջացող պտղի կորստի ռիսկը կազմում է 1%-2% [64-66]: Լայնածավալ ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունը անցկացված 1821 կանանց հետ, որոնք ենթարկվել են բարեհաջող ՊԱՆ, ցույց է տվել, որ տվյալ միջամտությունն ուղեկցվում է 3.2% պտղի կորստի ռիսկով, ի տարբերություն ՊԱՆ չենթարկված կանանց ստուգիչ խմբի 1.8%, փաստորեն պտղի կորստի ռիսկը ՊԱՆ ենթարկված կանանց մոտ գերակշռում է 1.4%-ով ստուգիչ խմբին (ԱՄ՝ 2++) [64]:
- Գործոնները, որոնք բերում են ՊԱՆ-ից հետո պտղի կորստի բարձր ռիսկի հետևյալն են պտղի անոմալիաներ, ՊՆԱԴ, գեստացիոն ժամկետ <24 շաբաթ: Փոքր ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ պտղի կորստի հաճախականությունը կառուցվածքային անոմալիաներ ունեցող պտղի դեպքում կազմում են 14%, պտղի ջրզողության դեպքում 25% և ՌԻՁ տվյալներով առանց ախտաբանության պտղի դեպքում 1% [66] (ԱՄ՝ 2++): Համանման, բայց ավելի ծավալուն (n=1878) հետազոտությունն ևս ցույց է տվել պտղի կորստի բարձր ռիսկ կառուցվածքային անոմալիաներով (13.1%) և ՊՆԱԴ ունեցող (8.9%) պտուղների դեպքում, ի համեմատ առանց ՌԻՁ անկանոնությունների ստուգիչ

խմբի 1% [66] (ԱՄ՝ 2++): Բացի այդ, ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունների լայնածավալ շարք հայտնաբերել է պտղի կորստի բարձր ռիսկ մինչև հղիության 24 շաբաթն իրականացված միջամտության դեպքում, ի տարբերություն >24 շաբաթական խմբի (2.7% ընդդեմ 1.9%) [67] (ԱՄ՝ 2++):

Այս միջամտությունը պետք է իրականացվի միայն փորձառու մասնագետի կողմից: Չնայած չկան հստակ տեղեկություններ բարդությունների առաջացման և ծախսողման ռիսկի նվազման վերաբերյալ միջամտությունն իրականացնողի փորձի ավելացմանը զուգընթաց:

4. Ինվազիվ նախածննդյան ախտորոշիչ միջամտությունների իրականացման չափանիշները

Ցանկացած ինվազիվ միջամտության պետք է նախորդի մանրակրկիտ խորհրդատվություն, որը կբացահայտի ակնկալվող օգուտը, ռիսկերը և միջամտության տեխնիկական առանձնահատկությունները: Ինվազիվ միջամտությունների իրականացման գործող հիմնական ցուցումներն են պտղի քրոմոսոմային անոմալիաների առկայության բարձր ռիսկ, ժառանգական գենետիկ հիվանդությունների և մետաբոլիկ խանգարումների բարձր ռիսկ և որոշ պերինատալ ինֆեկցիոն հիվանդությունների բարձր ռիսկ:

Ինվազիվ միջամտությունն իրականացնելուց առաջ ցուցված է ամուսնական զույգի խորհրդատվություն: Սա կարող է իրականացվել մանկաբարձ-գինեկոլոգի, պտղի հետազոտման մեջ զբաղվող մասնագետի, գենետիկ խորհրդատուի կամ հատուկ ընտրված բուժքրոջ կողմից (ԱՄ՝ 4): Խորհրդատվության ընթացքում պետք է քննարկվեն հետևյալ հարցերը. ինվազիվ միջամտության օգուտներն ու ռիսկերը ընդդեմ սքրինինգի, ԽԹԲ և ամնիոցենտեզի տարբերությունը արդյունքների ճշգրտության տեսանկյունից, հղիության ախտաբանության հայտնաբերման դեպքում հնարավոր բարդությունների, հղիության ընդհատման տեսակի և ժամկետի ընտրության հարցը [22], միջամտություն կախյալ պտղի կորստի վրա ազդային և էնդեմիկ ռիսկերի ազդեցությունը, իրականացվող որոշակի լաբորատոր թեստի ճշգրտության և սահմանափակումների համապատասխանեցումը առկա

անբարենպաստ արդյունքների և հրապարակման ժամկետների մասին ինֆորմացիայի հետ, արդյունքների հաղորդման մեթոդները, թեստին հաջորդող խերհրդատվության անհրաժեշտությունը, $Rh(=)$, $T=0$ կանանց մոտ միջամտությունից հետո հակա- Rh իմունիզացիայի անցկացման անհրաժեշտությունը [2, 22]: Այս մանրակրկիտ խորհրդատվությունից հետո պետք է ստանալ կնոջ գրավոր համաձայնությունը միջամտության իրականացման համար [2]:

4.1. Ամնիոցենտեզի կամ ԽԹԲ կատարման ցուցումները

Ներկայումս ամնիոցենտեզի կամ ԽԹԲ-ի կատարման ժամանակակից վավերական ցուցումներն են. պտղի անէուպլոիդիայի բարձր ռիսկ, պտղի հայտնի գենետիկ հիվանդությունների բարձր ռիսկ կամ բիոքիմիական մարկերների շեղումներ, մայրական ինֆեկցիոն հիվանդությունները, որոնք կարող են փոխանցվել տրանսպլացենտար և որոշ պարագաներում մոր ցանկությունը:

Պտղի անէուպլոիդիայի բարձր ռիսկ (ԱՄ՝ 4)

Բարձր ռիսկ կդիտվի սկրինինգային թեստերի որոշակի արդյունքների դեպքում (առաջին եռամսյակի կոմբինացված թեստ, ոչ բջջային ԴՆԹ թեստավորում, մոր արյան հունում շրջանառող պտղի ԴՆԹ-ի ուսումնասիրություն, ոչ ինվազիվ պրենատալ թեստ (NIPT), երկրորդ եռամսյակում բիոքիմիական մարկերների շեղումներ՝ եռաթեստ կամ քառաթեստ, ՈւՋՀ-ով պտղի անոմալիաների հայտնաբերում (պտղի կառուցվածքային անոմալիա՝ ասոցացվող քրոմոսոմային անոմալիայի հետ), բարդացած մանկաբարձական անամնեզ (ԲՄԱ) (նախորդող հղիություն քրոմոսոմային անոմալիա ունեցող պտղով, կամ վերոհիշյալ պաթոլոգիայով երեխա), հարազատների մոտ պաթոլոգիայի առկայություն (ծնողների մոտ բալանսավորված քրոմոսոմային տրանսլոկացիայի կամ ինվերսիայի առկայություն, ծնողներ մոտ անէուպլոիդիա կամ մոզաիզմ) [17]:

Մոր բարձր տարիքը (>35) ինքնին ինվազիվ միջամտության ցուցում չէ, սակայն որոշ երկրներում դեռևս համարվում է ցուցում [4, 17]:

Վերարտադրողական օժանդակ տեխնոլոգիաների կիրառումը ինվազիվ միջամտության ցուցում չէ: Այնուամենայնիվ հղիությունները, որոնք զարգացել են սպերմատոզոիդի ներցիտոպլազմային ներարկման դեպքում, պայմանավորված

օլիգոսպերմիայով, կարող են հանգեցնել սերմի քրոմոսոմային անոմալիաներով պայմանավորված անպտղության արական սեռի պտղին փոխանցման բարձր ռիսկով:

Պարզի գենետիկ անոմալիաների և բիոքիմիական շեղումների բարձր ռիսկ
[17]: (ԱՄ՝ 4)

Բարձր ռիսկ դիտվում է երբ. առկա է ընտանեկան ժառանգականություն հայտնի մուտացիա կամ բիոքիմիական շեղումներ, եթե X-շղթայակցված մուտացիա ունեցող կինը կրում է արական սեռի պտուղ, եթե երկու ծնողներն ունեն աուտոսոմ ռեցեսիվ գենետիկ հիվանդություն:

Մորից փոխանցվող ինֆեկցիոն հիվանդություններ:

Մոր մոտ տոքսոպլազմոզի, ցիտոմեգալովիրուսի և կարմրախտի առաջնակի հայտնաբերման դեպքում պրենատալ ինվազիվ թեստերը կիրառվում են հաստատելու կամ բացառելու համար պտղի ինֆեկցումը:

Մոր ցանկություն (ԱՄ՝ 4)

Մոր ցանկությունը ստանդարտ չափանիշ չէ ինվազիվ միջամտության անցկացման համար, թեև բացառիկ հանգամանքներում, մասնավորապես ծնողի խիստ անհանգստության դեպքում, մանրակրկիտ և ծավալուն խորհրդատվությունից հետո միայն համապատասխան մասնագետը կարող է թույլատրել միջամտության իրականացումը:

4.2. Պտղի արյան նմուշառման ցուցումներ

ՊԱՆ առավել տարածված ցուցումներն են ամնիոցենտեզից հետո պտղի քրոմոսոմային մոզաիցիզմի կասկածը կամ պտղի արյունաբանական գնահատումը (պտղի մոտ անեմիայի քանակական գնահատումը, թրոմբոցիտների, լիմֆոցիտների մակարդակի որոշում) [17, 62] (ԱՄ՝ 4): Սակային ներկայիս պրակտիկայում ՊԱՆ վերոհիշյալ ցուցումներով չափազանց հազվադեպ է իրականացվում՝ իր տեղը զիջելով ամնիոցենտեզին և խորիոնի թավիկների բիոպսիային. ամբողջական կարիոտիպ, արյան խումբ, թրոմբոցիտար անտիգենի որոշում, գենետիկ թեստավորում, ինֆեկցիոն հիվանդություններ, պլազմայի և շիճուկի հետազոտություն (հորմոններ, մետաբոլիտներ):

5. Միջամտությունից առաջ և հետո իրականացվող ընթացակարգեր

Մոր արյան ռեզուսի և արյան շիճուկում ալո-հակամարմինների որոշում միջամտությունից առաջ, և չսենսիբիլիզացված կանանց հակա-D հակամարմին ներարկում, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ պտղի հայրը նույնպես ունի ռեզուս բացասական արյուն:

- Մոր սկրինինգ՝ արյան միջոցով փոխանցվող վիրուսների հայտնաբերման նպատակով (<եպատիտներ B և C (HBV & HCV); ՄԻԱՎ ախտորոշում խորհուրդ չի տրվում):
- Պրոֆիլակտիկ հակաբիոտիկոթերապիան միջամտությունից առաջ ներկայումս խորհուրդ չի տրվում:
- Միջամտության ընթացքում պետք է ապահովել ասեպտիկայի հիմնական կանոնները:
- Միջամտությանը վերաբերվող մանրամասն զեկույց պետք է տրամադրվի առողջապահության կառավարման մասնագետին:

Մոր արյան խմբի որոշում և հակա Rh պրոֆիլակտիկա (ԱՄ՝ 2)

Բոլոր ուղեցույցները խորհուրդ են տալիս մոր արյան ռեզուսի և արյան շիճուկում ալո-հակամարմինների որոշում միջամտությունից առաջ [68]: Ռեզուս պրոֆիլակտիկան խստորեն ցուցված է ռեզուս դրական զուգընկեր ունեցող ռեզուս չսենսիբիլիզացված ռեզուս-բացասական արյուն ունեցող կանանց դեպքում, բացառությամբ այն դեպքերի, եթե պտուղը ռեզուս բացասական է՝ հայտնաբերված պտղի ԴՆԹ ի ոչ բջջային որոշման եղանակով: Սովորաբար օգտագործվում է հակա-D հակամարմինների մեկ դեղաչափ՝ միջմկանային ներարկման ձևով [68]:

361 կանանց պրոսպեկտիվ հետազոտությունը, որոնք ունեն Rh(=) արյուն, որոնց կատարվել է ամնիոցենտեզ և որոնք չեն ստացել հակա-D իմուն շիճուկ և ծնել են ռեզուս դրական նորածին, ցույց է տվել, որ նրանցից 5-ի (1.4%) արյան շիճուկում հայտնաբերվել են հակա-D հակամարմիններ, սակայն նորածինների մոտ որևէ կլինիկական դրսևորումներ չեն հայտնաբերվել [69]: 115 կանանց համանման

հետազոտությամբ հայտնաբերվել է համապատասխան արդյունք 3.4%, ընդորոում ծնված չորս նորածիններից մեկը ունեցել է արյան փոխներարկման կարիք, սակայն երկու տարեկան հասակում զարգացումը գնահատվել է նորմալ [70]: Այնուամենայնիվ կնոջ արյան իմունիզացիան հակառեզուս հակամարմիններով կիրառվում է դեռևս 1970-ականներից, և ռեզուս իմունիզացիա ստացած 944 ռեզուս բացասական կանանցից ոչ ոքի մոտ չի հայտնաբերվել ռեզուս սենսիբիլիզացիա [72]:

Մայրական սկրինինգ՝ արյան միջոցով փոխանցվող վիրուսների հայտնաբերման նպատակով:

Միջամտության ընթացքում մորից պտղին վիրուսի անցման հավանականությունն աննշան է և հավանաբար սահմանափակվում է միայն բարձր վիրուսակրությամբ հղիներով [73]:

Հակաբիոտիկային պրոֆիլակտիկա

Առկա է միայն մեկ ռետրոսպեկտիվ կոհորտային հետազոտություն ամնիոցենտեզից առաջ հակաբիոտիկների (ազիտրոմիցին) պրոֆիլակտիկ կիրառման հետ կապված ($n=34\ 923$). Հայտնաբերվել է միջամտությունից կախյալ կրելախախտի ցածր հաճախականություն (0.03%) և պտղաթաղանթների վաղաժամ պատռման ցածր հաճախականություն (0.06%) ազիտրոմիցին ստացած խմբի մոտ ($n=21219$) ի տարբերություն հակաբիոտիկ չստացած խմբի ($n=12\ 529$) (0.28% և 1.12% համապատասխանաբար) [74]: (ԱՄ՝ 1-): Այնուամենայնիվ վերոհիշյալ հետազոտության հրատարակումը բանավեճերի պատճառ է դարձել և պետք է մեկնաբանվեն զգուշությամբ [75-77]:

Մեկ այլ ավելի փոքր ռետրոսպեկտիվ հետազոտություն ($n=1744$) չի հայտնաբերել պտղի կորստի հաճախականության տարբերություն հակաբիոտիկներ ստացած (ամոքսացիլին /կլավուլոնատ կամ ազիտրոմիցին) 1.3% և չստացած կանանց խմբերի միջև 1.2% [78] ԱՄ՝ 2++):

Ներկայումս անբավարար են բարձր որակյալ տվյալները ինվազիվ միջամտությունից առաջ անտիբիոտիկների պրոֆիլակտիկ էֆեկտի մասին, ինչի կապակցությամբ հակաբիոտիկների կիրառումը ներկայումս հաստատված չէ գիտական կենտրոնների կողմից [79]:

ՌԻՁՀ միջամտությունից առաջ և հետո (ԱՄ՝ 4)

Մինչև կնոջը ինվազիվ միջամտության ենթարկելը անհրաժեշտ է անցկացնել ՌԻՁՀ հետևյալ պարամետրերի որոշման նպատակով. պտուղների քանակ և կենսունակություն, պլացենտայի տեղակայում, ամնիոտիկ հեղուկի քանակություն, գեստացիոն ժամկետ [3]: ՌԻՁՀ-ն ինվազիվ միջամտությունից հետո կիրառվում է որոշելու համար պտղի սրտի աշխատանքը, ռետրոպլացենտար հեմատոմայի առկայությունը, ամնիոտիկ հեղուկի քանակը: Դա կարող է իրականացվել անմիջապես միջամտությունից հետո կամ մի քանի օր հետո, կախված կոնկրետ դեպքից [22]:

Ասեպտիկա (ԱՄ՝ 4)

Միջամտության ընթացքում պետք է ապահովվեն ասեպտիկայի հիմնական կանոնները, որպեսզի բացառվեն մայր-պտուղ համակարգի ինֆեկցումը: Միջամտության իրականացման համար անհրաժեշտ են ստերիլ ձեռնոցներ, թանգիֆե տամպոններ, պինգետ և ստերիլ ասեղ [3]:

Մինչ տրանսաբդոմինալ ԽԹԲ, ամնիոցենտեզ կամ ՊԱՆ, որովայնի առաջային պատը անհրաժեշտ է մշակել անտիսեպտիկ լուծույթով (քլորհեքսիդին, յոդին) և ծածկել ստերիլ սփռոցով: Չոնդը պահվում է ստերիլ տոպրակի մեջ, կամ դեզինֆեկցիայի է ենթարկվում: Խորհուրդ է տրվում օգտագործել ստերիլ սրվակով գել: Տրանսցերվիկալ ԽԹԲ-ից առաջ արտաքին սեռական օրգանների, հեշտոցի, արգանդի վզիկի անտիսեպտիկ լուծույթներով մշակումից հետո արգանդի վզիկը մերկացվում է ստերիլ հայելիներով [2,3,5]:

Տեղային անեսթեզիա

Կոհրեյնի վերջին մետաանալիզները միավորել են 5 ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններ ամնիոցենտեզի ընթացքում անզգայացման տարբեր մեթոդների գնահատման վերաբերյալ, ԽԹԲ-ի վերաբերյալ ռանդոմիզացված հետազոտություններ չկան: Եզրահանգվել է, որ ընդհանուր առմամբ ամնիոցենտեզը ուղեկցվում է աննշան ցավազգացողությամբ, հետևաբար անզգայացում կիրառելու համար ոչ մի փաստարկ չկա [80] (ԱՄ՝ 1+): ԽԹԲ տրանսաբդոմինալ մուտքի դեպքում առաջարկվում է կիրառել տեղային անեսթեզիա, խուսափելու համար կնոջը պատճառված դիսկոմֆորտից պայմանավորված ասեղի մեծ չափերով [2, 3, 80]: Ըստ Մեծ Բրիտանիայում անցկացված վերջին հարցումների արդյունքով ԽԹԲ-ի դեպքում

օպերատորները գերազանցապես կիրառում են տեղային անեսթեզիա (ԱՄ՝ 3): ՊԱՆ-ից առաջ խորհուրդ է տրվում տեղային անզգայացում միջամտության ընթացքում կնոջ շարժումներից խուսափելու համար: Տրանսցերվիկալ ԽԹԲ-ից առաջ անզգայացում ցուցված չէ:

Հաշվետվություն (ԱՄ՝ 4)

Իրականացված միջամտության մասին մանրակրկիտ հաշվետվություն պետք է ներկայացվի պացիենտին և նրա բժշկին: Հաշվետվության մեջ պետք է ներառված լինեն հետևյալ տվյալները. ինվազիվ դիագնոստիկայի ցուցումները, միջամտությանը նախորդող ՈւՁՀ տվյալները, միջամտության նկարագրությունը, մասնավորապես օգտագործվող սարքը, պունկցիայի տեղակայումը, իրականացված պունկցիաների թիվը, ստացված նմուշի քանակը, ստացված ամնիոտիկ հեղուկի նկարագրությունը ամնիոցենտեզի դեպքում, պետք է նկարագրվի նաև պտղի կենսունակությունը, ընկերքի վիչակը և ամնիոտիկ հեղուկի քանակը միջամտությունից հետո, կնոջ ռեզուս ստատուսը, իրականացված ռեզուս կանխարգելման մասին տվյալներ, իրականացված լաբորատոր քննության մասին տվյալներ(հասարակ G-բջջային կարիոտիպ և/կամ քանակական ֆլուորեսցենտային պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա (QF-PCR), Ֆլուորեսցենտային հիբրիդիզացիա in situ (FISH) միկրոչիպերով կամ առանց միկրոչիպերի [2]:

Հրահանգներ միջամտությունից հետո (ԱՄ՝ 4)

Միջամտությունից հետո 12-24 ժամվա ընթացքում ֆիզիկական ակտիվության սահմանափակումը չի հանդիսանում պարտադիր, քանի որ չկա ոչ մի վկայություն կլինիկական օգուտի մասին: Ոչ մի յուրահատուկ դեղորայքային բուժում խորհուրդ չի տրվում, բացառությամբ պարացետամոլի (ացետամինոֆեն) միջամտությունից անմիջապես հետո՝ զգալի որովայնային դիսկոմֆորտը նվազեցնելու համար [3] ժամկետ: Տոկոլիտիկների (տերբուտալին) կամ պրոգեստերոնային դեղամիջոցների ամնիոցենտեզից կամ ԽԹԲ-ից հետո կիրառման առավելությունների մասին հստակ տեղեկություններ չկան: Միջամտությունից հետո գենետիկական խորհրդատվություն իրականացվում է, եթե միջամտության արդյունքում հայտնաբերվում են համապատասխան շեղումներ (ԱՄ՝ 4)

6. Գենետիկ հետազոտությունների տեսակներ. ինչ փնտրել

Ինվազիվ միջամտության արդյունքում ստացված նմուշով անցկացնում են հետևյալ լաբորատոր հետազոտությունները՝ ամբողջական կարիոտիպ, արագ թեստավորում, քրոմոսոմային անհամամասնությունների մոլեկուլյար ախտորոշում, մոնոգենային հիվանդությունների ախտորոշում:

Ամբողջական կարիոտիպի որոշում (ԱՄ՝ 4)

Կարիոտիպի որոշման հասարակ մեթոդ է ամնիոցենտեզի կամ ԽԹԲ-ի արդյունքում ստացված պլացենտար բջիջների կամ կուլտիվացված ամնիոցիտների մետաֆազային անալիզը: Արդյունքները հասանելի են լինում երկու շաբաթում: Կորիոցենտեզի արդյունքում ստացված ֆետալ լիմֆոցիտների մետաֆազային անալիզի արդյունքները հասանելի են լինում երկուսից հինգ օրում: Հնարավոր է ԽԹԲ արդյունքում ստացված ցիտոտրոֆոբլաստի մետաֆազային բջիջների հետազոտություն, որի արդյունքը ստացվում է հինգ օրվա ընթացքում:

Արագ թեստավորում (ԱՄ՝ 4)

Արագ թեստավորումը, ինչպիսիք են քանակական ՊՇՌ-ն (QF-PCR), կամ ավելի արագ FISH (ֆլուորեսցենտային in situ հիբրիդիզացիան) կարող է իրականացվել թավիկների կամ ամնիոտիկ հեղուկի միջոցով հետազոտելով կոնկրետ քրոմոսոմներ (21, 13, 18, X, Y): Այս թեստերի արդյունքները ստացվում են մեկ երկու օրվա ընթացքում և կիրառվում են նախորդող դրական արդյունքից հետո, կամ ՈՒՁՀ տվյալներով և ըստ բիոքիմիական մարկերների պտղի մոտ անեուպլոիդիայի կասկածի դեպքում: Որոշ դեպքերում քանակական ՊՇՌ մեթոդը (QF-PCR) փոխարինել է ամբողջական կարիոտիպի որոշումը: Այնուամենայնիվ երբեմն նկարագրվել են արագ թեստի արդյունքների անճշտություններ (կեղծ դրական կամ կեղծ բացասական արդյունքներ):

Ուստի արագ թեստի ախտաբանական արդյունքների դեպքում, դրանք պետք է վերստուգվեն մետաֆազային կուլտիվացմամբ, կամ պետք է կապակցվեն ՈՒՁՀ հայտնաբերված անոմալիայի հետ մինչև հղիության ընդհատման վերաբերյալ որոշում կայացնելը [81]: Հղիությունն ընդհատելու իրավունքը միայն էքսպրես թեստի պաթոլոգիկ արդյունքից հետո կարգավորվում է առողջապահական համակրգի կողմից և կախված է տեղական քաղաքականությունից:

Քրոմոսոմային անոմալիաների մոլեկուլյար դիագնոստիկա

Միկրոչիպերի մեթոդը (մասնավորապես մասիվ համեմատական գենոմային հիբրիդիզացիան) վերջերս են բերվել արենատալ դիագնոստիկայի ոլորտ: Այս մեթոդները կարող են հայտնաբերել սուբմիկրոսկոպիկ քրոմոսոմային դելեցիաներն ու դուպլիկացիաները (պատճենների թվի վարիացիաներ (CNV)) [17]: Ընդորում հասանելի են տարբեր հարթակներ լայնածավալ գենոմային (10-400-Kb միջակայքով լուծումով), թիրախային մեթոդներ (այն է մեթոդ, երբ օգտագործվում է բակտերիալ արհեստական քրոմոսոմ) և խառը համակցումներ: Առաջին լայնածավալ հետազոտությունը, որը համեմատել է միկրոչիպերի մեթոդը կարիոտիպի որոշման հետ, ցույց է տվել, որ միկրոչիպերի եղանակը հայտնաբերել է կլինիկորեն նշանակալի քրոմոսոմային արբերացիաներ պտուղների 6%-ի մոտ, որոնք ունեցել են նորմալ կարիոտիպ և կառուցվածքային խանգարումներ և 1.7% նրանց մոտ, որոնք ենթարկվել են ինվազիվ միջամտության կապված մոր մեծ տարիքի հետ կամ պայմանավորված սկրինինգ-դրական տվյալներով [82]: Օգտագործելով համեմատական գենոմային հիբրիդիզացիայի (<9<) մեթոդով ստացվել են հավելյալ դիագնոստիկ տվյալներ 7.0% և 5.0% համապատասխանաբար սրտի բնածին արատների և մեծացած օձիքային տարածություն (OS) դեպքում [85,89] (ԱՄ՝ 2++): Ներկայումս այս մեթոդները կիրառվում են պտղի կառուցվածքային անոմալիաների առկայության դեպքում կամ եթե OS>3.5մմ առաջին եռամսյակում: Հղիությունների այս խմբերում միկրոչիպային հետազոտմամբ դեպքում հայտնաբերվում է պատճենների թվի վարիացիաների (CNV) պաթոլոգիկ աճ: Այնուամենայնիվ այս մեթոդների կիրառումը ոչ թե ընտրողաբար, այլ բնակչության ընդհանուր պոպուլյացիայում դեռևս քննարկումների է ենթակա, պայմանավորված անհայտ նշանակության արդյունքների դժվար ինտերպրիտացիայով: Որոշ մասնագետներ անհայտ նշանակության պատասխանները չեն հաղորդում զույգի խորհրդատվության ոչ միանշանակությունից խուսափելու նպատակով [16] (ԱՄ՝ 4)

Մոնոգեն հիվանդությունների ախտորոշում

Պրենատալ ախտորոշման ընթացքում կիրառվող ինվազիվ միջամտությունները կարող են հայտնաբերել ցանկացած մոնոգենային հիվանդություն, որի մոլեկուլյար դեֆեկտը լավ հայտնի է կամ ավելի վաղ նկարագրվել է:

7. Մայրական ինֆեկցիաներ

- HbeAg - բացասական կանանց մոտ HBV-ի ուղղահայաց անցման ռիսկը մորից պտղին ամնիոցենտեզի ընթացքում աննշան է:
- ՄԻԱՎ (Մարդու իմունային անբավարարության վիրուս) դրական կանանց մոտ վիրուսի վերտիկալ փոխանցման ռիսկը բարձրացած չէ, եթե կինը ստացել է բարձր ակտիվության հակառետրովիրուսային թերապիա:

Տրամաբանական է, որ մոր մոտ HBV, HCV կամ HIV ինֆեկցիաներից որևէ մեկի առկայության դեպքում ցանկալի է իրականացնել նախածննդյան ոչ ինվազիվ թեստավորում, այնուամենայնիվ, եթե ամնիոցենտեզ է իրականացվում, պետք է խուսափել ընկերքի վնասումից: Քրոնիկ ինֆեկցիա կրող կանանց մոտ ամնիոցենտեզի ընթացքում անհրաժեշտ է խուսափել ասեղի տրանսպլացենտար ներդրումից: Ընդհանուր առմամբ մորից պտղին ինֆեկցիայի փոխանցման հաճախականությունը կախված է մոր օրգանիզմի վիրուսային ծանրաբեռնվածությունից:

7.1. Հեպատիտ B վիրուս (HBV)

Հետազոտությունը, որը համեմատել է HBsAg դրական մորից պտղին վիրուսի ուղղահայաց փոխանցման հաճախականությունները ամնիոցենտեզ տարած և չտարած կանանց խմբերում, հայտնաբերել է, որ ամնիոցենտեզ տարած կանանց խմբում փոխանցման հաճախականությունն ավելի մեծ է համապատասխանաբար 6.35% և 2.53%: Վիրուսի ուղղահայաց փոխանցման հաճախականությունները ամնիոցենտեզ տարած և հսկիչ խմբերի մոտ չեն տարբերվում, երբ վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը ցածր է, սակայն բարձր վիրուսային ծանրաբեռնվածության դեպքում $\geq 7 \log_{10} \text{ copies/mL}$ 85 այն բավականին բարձր է և ամնիոցենտեզ տարած կանանց խմբում կազմում է 50% [85] (ԱՄ՝ 2++): Ինֆեկցիայի փոխանցման հաճախականությունը բարձրացած չէ HBsAg-դրական HbeAg-բացասական ամնիոցենտեզ տարած կանանց խմբում (1.5–3%) ի տարբերություն հսկիչ խմբի, սակայն էականորեն բարձրացած է HbeAg-դրական կանանց խմբում: Իմունոպրոֆիլակտիկ հակավիրուսային թերապիայի պաշտպանիչ դերը մինչև միջամտությունը կիրառման

դեպքում այս պարագայում ապացուցված չէ [86, 87] (**ԱՄ՝ 2++**): Չնայած տվյալների սահմանափակությանը, մասնավորապես HbeAg-դրական կանանց մոտ փոխանցման ռիսկի վերաբերյալ, Կանադայի Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ասոցիացիան ներկայումս խորհուրդ է տալիս խուսափել ամնիոցենտեզի ընթացքում ասեղի ներդրումից պլացենտայի միջով կամ շատ մոտ [73]:

7.2. Հեպատիտ C վիրուս (HCV)

Ամնիոցենտեզի ընթացքում մորից պտղին HCV փոխանցման հաճախականության վերաբերյալ քիչ տվյալներ կան, սակայն պտղի ինֆեկցման հաճախականությունը ինֆեկցված սակայն ամնիոցենտեզ չտարած կանանց մոտ գրեթե միանման է:

7.3. Մարդու իմունային անբավարարության վիրուս

Մինչև հակառետրովիրուսային դեղերի հայտնաբերումը ամնիոցենտեզը եղել է ՄԻԱՎ-ի մորից պտղին վերտիկալ փոխանցման էական ռիսկի գործոն: ՄԻԱՎ դրական կանանցից ծնված 553 նորածինների ռետրոսպեկտիվ ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ամնիոցենտեզը անկախ ռիսկի գործոն է, որը բարձրացնում է փոխանցման ռիսկը չորս անգամ (հավանականությունների հարաբերակցություն 4.1 (95% CI, 2.1–9.5) [88] (**ԱՄ՝ 2+**): Համակցված հակառետրովիրուսային թերապիայի (<-Cfθ) ներդրումը էականորեն փոխել է այս պատկերը: Իսպանիայում հետազոտվել են 366 ՄԻԱՎ ինֆեկցված կանայք մինչև հակառետրովիրուսային թերապիայի լայնորեն կիրառումը 1997 թ.-ը և դրանից հետո: ՄԻԱՎ դրական կանանց պտղի ինֆեկցման հաճախականությունը ամնիոցենտեզի ենթարկված և չենթարկված կանանց խմբերում կազմել է համապատասխանաբար 30% (3/10) և 16.2% (40/247) մինչև 1997 թ.-ը, իսկ 1997 թ.-ից հետո այս հաճախականությունը նվազել է մինչև 0% (0/18) և 3.7% (3/81) [89] (**ԱՄ՝ 2+**): Համանման ցածր հաճախականություններ են գրանցվել Իտալիայում (3.3%) 90 և Ֆրանսիայում (0%) [91] անցկացված հետազոտությունների արդյունքում 1997 թ.-ից հետո: Ֆրանսիայում անցկացվող բազմակենտրոն հետազոտությունը ցույց է տվել բարձր ակտիվությամբ հակառետրովիրուսային թերապիայի (փոխանցման հաճախականությունը 0%) գերակայությունը զիդովուդինով մոնոթերապիայի (փոխանցման հաճախականությունը 6,1%) և բուժման բացակայության հանդեպ ՄԻԱՎ

դրական և ամնիոցենտեզ տարած կանանց բուժման տեսանկյունից [92] (**ԱՄ՝ 2++**): ՄԻԱՎ դրական հղի կանանց մոտ, պտղի ուղղահայաց ինֆեկցումը ամնիոցենտեզի ենթարկված կանանց խմբում ի տարբերություն ամնիոցենտեզի չենթարկված խմբի բարձրացած չէ, եթե ցածր է վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը, եթե պացիենտը մինչև միջամտությունը ստացել է կոմբինացված հակառետրովիրուսային թերապիա, կամ եթե վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը բարձր է, սակայն կոմբինացված հակառետրովիրուսային թերապիան սկսվել է ամնիոցենտեզից երկու շաբաթ առաջ [90, 93]: Ըստ Կանադայի Մանկաբարձ-գինեկոլոգների ասոցիացիայի, կանանց մոտ, որոնք չեն ստացել Հ-ՀՌԹ բարձրացած է վիրուսի վերտիկալ փոխանցման ռիսկը: Եթե հնարավոր է, ապա անհրաժեշտ է հետծգել ամնիոցենտեզը և սկսել Հ-ՀՌԹ-ն, մինչև վիրուսային ծանրաբեռնվածության գնահատումը: Ինչպես HBV և HCV դեպքում, այնպես էլ ՄԻԱՎ-ի դեպքում, պետք է հնարավորինս խուսափել ամնիոցենտեզի ասեղի ներդրումից պլացենտայի միջով կամ շատ մոտ պլացենտային: HBV, HCV կամ ՄԻԱՎ-ի վերտիկալ փոխանցման ռիսկը կորդոցենտեզի արդյունքում դեռևս գնահատված չէ [73]:

8. Բազմապտուղ հղիություն

Բազմապտուղ հղիության դեպքում պտղի կորստի հաճախականությունը ամնիոցենտեզից և ԽԹԲ ից հետո գրեթե համանման է (**ԽՈ՝ C**): Բազմապտուղ հղիության դեպքում ինվազիվ միջամտությունն իրականացնելիս նախընտրությունը տրվում է այն մասնագետին, որն ի վիճակի է անհրաժեշտության դեպքում ընտրողաբար դադարեցնել միջամտությունը: Կրեվախախտի ռիսկի մասին տվյալները ստացվել են ռետրոսպեկտիվ կոհորտային հետազոտություններից, քանի որ որևէ ռանդոմիզացված հսկողական տվյալ հասանելի չէ:

8.1. Ամնիոցենտեզը զույգ պտղի դեպքում

Մի քանի ռետրոսպեկտիվ հետազոտություններով գնահատվել է կրեվախախտի հաճախականությունը զույգ պտղի դեպքում ամնիոցենտեզից հետո: Կանադայում վերջերս իրականացված դեպք-հսկիչ հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ամնիոցենտեզից հետո պտղի կորստի հաճախականությունը կազմել է 3,0% ի

տարբերություն հսկիչ խմբի 0.8%; Իսպանիայում անցկացված հետազոտությամբ ստացվել են հետևյալ տվյալները 2.7%-ը 2.6%-ի դիմաց, իսկ Ամերիկայում անցկացված հետազոտությամբ 3.2%-ը 1.4%-ի (ԱՄ՝ 2+): Գումարային արդյունքների մետա-անալիզը հաղորդել է 3.07% պտղի կորստի հաճախականություն և 2.54% մինչև հղիության 24 շաբաթը, դեպք-հսկիչ հետազոտություններով ամնիոցենտեզի ենթարկված զույգ պտղով հղիությունները ենթակա են պտղի կորստի 2.59% ի տարբերություն հսկիչ խմբի 1.53% (ԻՌ, 1.81 (95% CI, 1.02–3.19) [97]: Ոչ մի տարբերություն չի հայտնաբերվել եզակի և կրկնակի մուտքերի դեպքերում [97] (ԱՄ՝ 2++):

8.2. ԽԹԲ զույգ պտղի դեպքում:

Զույգ պտղի դեպքում իրականացվող ԽԹԲ –ի մասին տվյալները սահմանափակ են: Վերոհիշյալ մետա-վերլուծությունները հաղորդում են ԽԹԲ-ից հետո պտղի կորստի հաճախականություն 3.84%: Որևէ տարբերություն չի հայտնաբերվել տրանսաբդոմինալ և տրանսցերվիկալ մուտքերի դեպքում, եզակի ասեղով և երկասեղային մեթոդների միջև, եզակի մուտքի, կրկնակի մուտքի միջև [97] (ԱՄ՝ 2++): Համաձայն ռետրոսպեկտիվ համեմատության չկան նշանակալի տարբերություններ ամնիոցենտեզի և ԽԹԲ մեթոդների միջև: Համաձայն 1984–1990 թթ.: հետազոտությունների պտղի կորստի հաճախականությունը ԽԹԲ-ից հետո կազմել է 3.2% ի տարբերություն ամնիոցենտեզից հետո արդյունքների՝ 2.9% [98]: Պտղի կորստի համանման հաճախականություններ ստացվել են ավելի ուշ հետազոտություններում 3.85% և 4.0% համապատասխանաբար ԽԹԲ և ամնիոցենտեզից հետո [98] (ԱՄ՝ 2+): Բավարար տվյալներ չկան համեմատելու համար ԽԹԲ ի արդյունքում պտղի կորստի ռիսկը զույգ պտղի դեպքում պտղի կորստի ռիսկի հետ:

Քարծր ռիսկի հղիություն:

Քարծր ռիսկի զույգ պտղով հղիությունների դեպքում ինվազիվ միջամտությունների, որպես հավելյալ ռիսկի գործոնի մասին տեղեկատվությունը բավարար չէ:

8.3. Ընկերքում խորհոնների քանակ և քարտեզագրում

Չույգ պտղով հղիության դեպքում մինչև ինվազիվ միջամտության իրականացումը շատ կարևոր է խորհոնների քանակի և պլացենտայի տեղակայման քարտեզագրումը և երկորյակների մականանշումը (դիագրամանների միջոցով) և ինչը կարևոր է՝ երկորյակների սեռի տարբերության որոշումը [3, 100, 101]:

Ամնիոցենտեզի տեխնիկան զույգ պտղի դեպքում

Կախված է խորհոնների քանակից [98, 101]:

8.4. Ամնիոցենտեզը բիխորիալ տիպի բազմապտուղ հղիության դեպքում:

Բիխորիալ բիամնիոտիկ տիպի բազմապտուղ հղիության դեպքում ցուցված է երկու ամնիոտիկ պարկերի պունկցիա: Երկու պունկցիայի տեխնիկայի դեպքում (յուրաքանչյուն ամնիոտիկ պարկի մեկ պունկցիա) առկա է միևնույն պարկը երկու անգամ ծակելու ցածր ռիսկ (1.8%) [101]: Այս խնդիրը հաղթահարելու համար, կասկածելի դեպքերում կամ բարձր ռիսկի բազմապտուղ հղիության դեպքում, առաջին ամնիոտիկ պարկի մեջ կարող է ներարկվել ներկանյութ (ինդիգո կարմիր): Որպես ներկանյութ մեթիլեն կապույտի օգտագործումը ցուցված չէ՝ պայմանավորված պտղի անոմալիաների առաջացման բարձր ռիսկով (աղիճ աղու աթրեզիա) [102, 103]: (ԱՄ՝ 2+): Այլընտրանքային մեթոդ է մեկ պունկցիայի եղանակը՝ միջպտղային թաղանթի անցումով: Այս պարագայում սկզբում նմուշառվում է ամնիոտիկ հեղուկի առաջին 1-2 մլ, որից հետո կատարվում է միջպտղային թաղանթով անցում՝ խուսափելու համար առաջին պտղի ամնիոտիկ հեղուկով կոնտամինացիայից: Պտղի կորստի հավանականությունը երկու պունկցիայի մեթոդիկայի դեպքում համեմատած մեկ պունկցիայի մեթոդիկայի բարձր չէ (ԱՄ՝ 2+):

8.5. Ամնիոցենտեզը մոնոխորիալ բիամնիոտիկ երկվորյակների դեպքում

Մոնոամնիոտիկ բիխորիալ հղիության դեպքում արդարացված է մեկ ամնիոտիկ պարկի պունկցիան, եթե խորհոնների քանակը որոշվել է ՌԻՁՀ մինչև հղիության 14 շաբաթը և պտուղների աճն ու անատոմիական կառուցվածքը համահունչ են: Հակառակ դեպքում խորհուրդ է տրվում կրկնակի նմուշառում (ԱՄ՝ 4): Նմուշառման երկմուտքանի եղանակի ընտրություն կատարվում է, եթե հղիությունը զարգացել է արտամարմնային բեղմնավորման արդյունքում կամ պտուղների

անհամապատասխանության դեպքում անոմալիա/աճ (հետերոկարիոտիպության ռիսկ): Եթե կլինիկորեն ցուցված է երկու ամնիոտիկ պարկերի պունկցիա, ապա խորհուրդ է տրվում երկմուտքային տեխնիկա, խուսափելու համար յաթրոգեն մեկ ամնիոտիկ պարկի երկու նմուշ ստանալուց (ԱՄ՝ 4):

8.6. ԽԹԲ մեթոդիկան բազմապտուղ հղիության դեպքում

ԽԹԲ նմուշառման մեթոդաբանությունը բազմապտուղ հղիության դեպքում ևս կախված է խորիոնների քանակից:

8.7. ԽԹԲ բիխորիալ երկվորյակների դեպքում

Եթե բիխորիալ երկվորյակների պարագայում անկցկացվում է տրանսաբդոմինալ ԽԹԲ, ապա կարող է կիրառվել ինչպես երկու առանձին մուտքային մեթոդ՝ մեկական պունկցիա յուրաքանչյուր խորիոնին համապատասխան, այնպես էլ մեկ մուտքային մեթոդ՝ կատարելով երկու խորիոններից նմուշառում հաջորդաբար (կրկնակի ասեղ՝ կենտ արտաքին 18–19G և երկու ներքին ասեղներ 20G՝ մեկական յուրաքանչյուր խորիոնի համար): Տրանսցերվիկա ԽԹԲ-ի դեպքում առաջարկվում է երկու բիոպսիա՝ մեկական յուրաքանչյուր պլացենտայի համար [101]: (ԱՄ՝ 4): Սխալ կամ ոչ ճշգրիտ նմուշառումը դիտվում է 3–4% դեպքերում [101]: Նմուշների խաչաձև ախտոտում երկու պլացենտաների բջիջներով նկարագրված է 1% դեպքերում [104]: Անվստահելի և ոչ հստակ արդյունքների ռիսկը նվազեցնելու նպատակով՝ խորհուրդ է տրվում խուսափել պորտալարի շրջանից և ամնիոտիկ պարկերը սահմանող մեմբրանից: Այլընտրանքային մեթոդ է տրանսաբդոմինալ և տրանսցերվիկալ մուտքերի զուգակցումը (ԱՄ՝ 4):

8.8. ԽԹԲ մոնոխորիալ երկվորյակների դեպքում

Մոնոխորիալ երկվորյակների դեպքում երաշխավորվում է եզակի նմուշառման մեթոդը ամնիոնի հասարակածի հատվածի միջով: Երկու առանձին մուտքերով ամնիոցենտեզ իրականացվում է արտամարմնային բեղմնավորմամբ զարգացած հղիության դեպքում կամ պտուղների անհամապատասխանության դեպքում անոմալիա/աճ (այդ դեպքում հետերոկարիոտիպության ցածր ռիսկի պատճառով) [101]: (ԱՄ՝ 4)

9. Ինվազիվ միջամտություններին նախորդող թրոմբոկանխարգելում

Ինվազիվ միջամտությունից առաջ թրոմբոկանխարգելումը դադարեցնելու անհրաժեշտության վերաբերյալ տվյալներ չկան: Սրա վերաբերյալ առաջարկություններ կարող են ստացվել միջմաշկային ինվազիվ միջամտությունների այլ տեսակներից, ինչպիսին է օրինակ 1 յարդի բիոպսիան: Ինչ վերաբերվում է ասպիրինի և ցածր մոլեկուլյար հեպարինի պրոֆիլակտիկ դեղաչափերին, ապա դրանց դադարեցումը ինվազիվ միջամտությունից առաջ կլինիկորեն արդարացված չէ: Այնուամենայնիվ հեպարինի բուժիչ մեկ դեղաչափից հրաժարվելը խելամիտ է [105, 106]:

10. Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Աշխատանքային խմբի կողմից առաջարկվող աուդիտի ցուցանիշներն են՝

- տարվա ընթացքում իրականացված միջամտությունների քանակ
- նմուշի անբավարար քանակությամբ նմուշառումների թիվ
- արյան հետքերով նմուշառումների քանակ
- ավելին քան մեկ պունկցիայով նմուշառումների թիվ (նշելով պունկցիաների քանակը)
- հղիությունների ելք (այդ թվում վիժումներ և միջամտությանը հաջորդող ժամանակային ինտերվալը, պտղապարկի պատռում, պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսք, վաղաժամ ծննդաբերություն), հղիության այլ բարդություններ [22]:

Ներդրման հնարավորությունների կարևորագույն մասը պետք է կազմեն ուսումնական վարժանքները: Վերջիններս պետք է իրականացվեն մուլյաժների միջոցով, ընդ որում վարժանքն իրականացվում է ասեղի ուլտրաձայնային ուղղորդիչի միջոցով, որը տեսանելի է դարձնում պունկցիայի ընթացքը և ապահովում է անվտանգությունը: Կլինիկական վարժանքները պետք է սկսվեն «պարզ» ամփոցենտեզից (այսինքն ընկերքի արգանդի հետին պատին կպման պայմաններում և ամփոտիկ հեղուկի բավարար քանակության պայմաններում), իսկ ԽԹԲ-ի դեպքում պլացենտայի ամենահասանելի տեղակայման պայմաններում, կամ կլինիկական

վարժանքներ պետք է իրականացվեն ընդհատվող հղիությունների դեպքում, երբ դա թույլատրվում է:

Միջամտությունների մինիմալ քանակը, որը անհրաժեշտ է իրականացնել, որպեսզի ապահովվել միջամտությունն իրականացնողի կարողությունն ու անվտանգ գործելու ունակությունը ըստ գրականության տվյալների տատանվում է 45-ից մինչև 300: Այնուամենայնիվ ինքնուրույն իրականացված հարյուր միջամտություններից հետո սպասելի է լավ արդյունք:

Գրականության ցանկ

1. Sarto GE. Prenatal diagnosis of genetic disorders by amniocentesis. Wis Med J 1970; 69: 255–260.
2. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green-top Guideline No. 8, June 2010.
3. Wilson RD, Davies G, Gagnon A, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, Allen VM, Langlois S; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Amended Canadian guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005–techniques for prenatal diagnosis. J Obstet Gynaecol Can 2005; 27: 1048–1062
4. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. Fetal Diagn Ther 2010; 27: 1–7.
5. Cruz-Lemini M, Parra-Saavedra M, Borobio V, Bennasar M, Gonc´e A, Mart´inez JM, Borrell A. How to perform an amniocentesis. Ultrasound Obstet Gynecol 2014; 44: 727–731.
6. Athanasiadis AP, Pantazis K, Goulis DG, Chatzigeorgiou K, Vaitis V, Assimakopoulos E, Tzevelekis F, Tsalikis T, Bontis JN. Comparison between 20G and 22G needle for second trimester amniocentesis in terms of technical aspects and short-term complications. Prenat Diagn 2009; 29: 761–765.
7. Uludag S, Aydin Y, Ibrahimova F, Madazli R, Sen C. Comparison of complications in second trimester amniocentesis performed with 20G, 21G and 22G needles. J Perinat Med 2010; 38: 597–600.
8. Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D'Alessio P, Carcioppolo O, Gentili P, Vizzone A. Transplacental amniocentesis: is it really a higher-risk procedure? Prenat Diagn 1994; 14: 803–806.

9. Bombard AT, Powers JF, Carter S, Schwartz A, Nitowsky HM. Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 868–872.
10. Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 728–732.
11. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 607–615.
12. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1: 1287–1293.
13. Calda P, Brestak M. Amniocentesis vs standard syringe technique for amniocentesis: experience with 1219 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 593.
14. Nuss S, Brebaum D, Grond-Ginsbach C. Maternal cell contamination in amniotic fluid samples as a consequence of the sampling technique. *Hum Genet* 1994; 93: 121–124.
15. Hockstein S, Chen PX, Thangavelu M, Pergament E. Factors associated with maternal cell contamination in amniocentesis samples as evaluated by fluorescent in situ hybridization. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 551–556.
16. Welch RA, Salem-Elgharib S, Wiktor AE, Van Dyke DL, Blessed WB. Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 189–191.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1459–1467.
18. Johnson JM, Wilson RD, Winsor EJ, Singer J, Dansereau J, Kalousek DK. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis versus midtrimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11: 85–93.
19. Wilson RD, Johnson J, Windrim R, Dansereau J, Singer J, Winsor EJ, Kalousek D. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 97–101.
20. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet* 1998; 351: 242–247.

21. Farrell SA, Summers AM, Dallaire L, Singer J, Johnson JA, Wilson RD. Club foot, an adverse outcome of early amniocentesis: disruption or deformation? CEMAT. Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial. *J Med Genet* 1999; 36: 843–846.
22. Köhler C, Gembruch U, Heling KS, Henrich W, Schramm T; DEGUM. [DEGUM guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling]. *Ultraschall Med* 2013; 34: 435–440.
23. O'Donoghue K, Giorgi L, Pontello V, Pasquini L, Kumar S. Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2007; 27: 1000–1004.
24. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 16–26.
25. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group. The risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first trimester risk screening for Down syndrome – a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 38–44.
26. Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, Mahoney MJ, Simpson JL, Platt LD, Pergament E, Hershey D, Filkins K, Johnson A, Shulman LP, Bang J, MacGregor S, Smith JR, Shaw D, Wapner RJ, Jackson LG. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial; NICHD EATA Trial Group. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1164–1173.
27. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 937–939.
28. Cross HE, Maumenee AE. Ocular trauma during amniocentesis. *Arch Ophthalmol* 1973; 90: 303–304.
29. Epley SL, Hanson JW, Cruikshank DP. Fetal injury with midtrimester diagnostic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 77–80.
30. Cambiaghi S, Restano L, Cavalli R, Gelmetti C. Skin dimpling as a consequence of amniocentesis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 888–890.
31. Sepúlveda W, Quiroz V, Fernández R. [Trauma of the fetal vessels during amniocentesis]. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1984; 49: 99–103.
32. Eller KM, Kuller JA. Porencephaly secondary to fetal trauma during amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 865–867.

33. Squier M, Chamberlain P, Zaiwalla Z, Anslow P, Oxbury J, Gould S, McShane MA. Five cases of brain injury following amniocentesis in mid-term pregnancy. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 554–560.
34. Okyay RE, Gode F, Saatli B, Guclu S. Late-onset maternal mortality after amniocentesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 367–368.
35. Bodner K, Wierrani F, Bodner-Adler B. Maternal sepsis due to *Clostridium perfringens* after 2nd-trimester genetic amniocentesis. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31: 339–340.
36. Pinette MG. Maternal death after second-trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 409.
37. Elchalal U, Shachar IB, Peleg D, Schenker JG. Maternal mortality following diagnostic 2nd-trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 195–198.
38. Plachouras N, Sotiriadis A, Dalkalitsis N, Kontostolis E, Xiropotamos N, Paraskevaidis E. Fulminant sepsis after invasive prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1244–1247.
39. Hess LW, Anderson RL, Golbus MS. Significance of opaque discolored amniotic fluid at second-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 44–46.
40. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 19–24.
41. Towner D, Currier RJ, Lorey FW, Cunningham GC, Greve LC. Miscarriage risk from amniocentesis performed for abnormal maternal serum screening. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 608.e1–5.
42. Harper LM, Cahill AG, Smith K, Macones GA, Odibo AO. Effect of maternal obesity on the risk of fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 745–751.
43. Department of Obstetrics and Gynecology, Tietung Hospital, Anshan, China. Fetal sex prediction by sex chromatin of chorionic cells during early pregnancy. *Chin Med J (Engl)* 1975; 1: 117–126.
44. Niazi M, Coleman DV, Loeffler FE. Trophoblast sampling in early pregnancy. Culture of rapidly dividing cells from immature placental villi. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 1081–1085.
45. Young C, von Dadelszen P, Alfirevic Z. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD000114.

46. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson JL, Black S, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 594–598.
47. Carlin AJ, Alfirevic Z. Techniques for chorionic villus sampling and amniocentesis: a survey of practice in specialist UK centres. *Prenat Diagn* 2008; 28: 914–919.
48. Battagliarin G, Lanna M, Coviello D, Tassis B, Quarenghi A, Nicolini U. A randomized study to assess two different techniques of aspiration while performing transabdominal chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 169–172.
49. von Dadelszen P, Sermer M, Hillier J, Allen LC, Fernandes BJ, Johnson JA, Shime J, Winsor EJ, Ryan G. A randomised controlled trial of biopsy forceps and cannula aspiration for transcervical chorionic villus sampling. *BJOG* 2005; 112: 559–566.
50. Mastroiacovo P, Botto LD, Cavalcanti DP, Lalatta F, Selicorni A, Tozzi AE, Baronciani D, Cigolotti AC, Giordano S, Petroni F, et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case–control study. *Am J Med Genet* 1992; 44: 856–864.
51. Botto LD, Olney RS, Mastroiacovo P, Khoury MJ, Moore CA, Alo CJ, Costa P, Edmonds LD, Flood TJ, Harris JA, Howe HL, Olsen CL, Panny SR, Shaw GM. Chorionic villus sampling and transverse digital deficiencies: evidence for anatomic and gestational-age specificity of the digital deficiencies in two studies. *Am J Med Genet* 1996; 62: 173–178.
52. Brambati B, Lanzani A, Tului L. Transabdominal and transcervical chorionic villus sampling: efficiency and risk evaluation of 2,411 cases. *Am J Med Genet* 1990; 35: 160–164.
53. Papp C, Beke A, Mezei G, Tóth-Pál E, Papp Z. Chorionic villus sampling: a 15-year experience. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 218–227.
54. Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 813–819.
55. Donner C, Simon P, Karioun A, Delneste D, Abramowicz M, Cochaux P, Rodesch F. Experience with 1251 transcervical chorionic villus samplings performed in the first trimester by a single team of operators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60: 45–51.
56. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary J, Fowler S, Grønning K. Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; 340: 1237–1244.

57. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003252.
58. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Chorionic villus sampling and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 1175–1181.
59. Sotiriadis A, Eleftheriades M, Chatzinikolaou F, Chatzistamatiou K, Assimakopoulos E, Chasiakos D. Fetal growth impairment after first-trimester chorionic villus sampling: a case–control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015 29: 1–5.
60. Akolekar R1, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2011; 31: 38–45.
61. Orlandi F, Damiani G, Jakil C, Rossi C, Maggio A, Scola B, Cittadini E, Quartararo P. Clinical results and fetal biochemical data in 140 early second trimester diagnostic cordocenteses. *Acta Eur Fertil* 1987; 18: 329–333.
62. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Sep; 209: 170–180.
63. Nicolaidis P, Nicolini U, Fisk NM, Tannirandorn Y, Nasrat H, Rodeck CH. Fetal blood sampling from the intrahepatic vein for rapid karyotyping in the second and third trimesters. *Br J Radiol* 1991; 64: 505–509.
64. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikukul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 719–723.
65. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, Neales K, Allan L, Knott P. Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 892–897.
66. Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Michalas S. Fetal blood sampling--indication-related losses. *Prenat Diagn* 1998; 18: 934–940.
67. Liao C, Wei J, Li Q, Li L, Li J, Li D. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. *Int Gynecol Obstet* 2006; 93: 13–17.
68. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green-top Guideline No. 22. London: RCOG Press, March 2011. <http://obgyn2015.org/wp-content/uploads/2015/11/Rh-negative-and-AntiD.pdf>.
69. Tabor A, Jerne D, Bock JE. Incidence of rhesus immunisation after genetic amniocentesis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 533–536.

70. Murray JC, Karp LE, Williamson RA, Cheng EY, Luthy DA. Rh isoimmunization related to amniocentesis. *Am J Med Genet* 1983; 16: 527–534.
71. Henrion R, Papa F, Rouvillois JL, Henrion-G´eant E. [Early amniocentesis, 1061 punctures and 1000 pregnancies]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1979; 8: 603–611.
72. Brandenburg H, Jahoda MG, Pijpers L, Wladimiroff JW. Rhesus sensitization after midtrimester genetic amniocentesis. *Am J Med Genet* 1989; 32: 225–226.
73. Gagnon A, Davies G, Wilson RD; Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Campagnolo C, Carroll J, Chitaya DT, Gagnon A, Johnson JA, MacDonald W, Murphy-Kaulbeck L, Okun N, Pastuck M; Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 648–655.
74. Giorlandino C, Cignini P, Cini M, Brizzi C, Carcioppolo O, Milite V, Coco C, Gentili P, Mangiafico L, Mesoraca A, Bizzoco D, Gabrielli I, Mobili L. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. *Prenat Diagn* 2009; 29: 606–612.
75. Alfirevic Z, Pilu G. Antibiotic prophylaxis for amniocentesis. *Prenat Diagn* 2009; 29: 1094.
76. Ferrazzi E. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2010; 30: 188.
77. Hobbins JC, Pilu G, Abuhumad A, Alfirevic Z, Bahado-Singh RO, Benacerraf BR, Berkowitz RL, Cetin I, Copel JA, Eik-Nes S, Frusca T, Galan HL, Guaschino S, Mahoney MJ, Marsal K, Malinge G, Marconi AM, Martinelli P, Moore TR, Papageorgiou AT, Platt LD, Rizzo N, Tabor A, Thilaganathan B, Timor-Tritsch IE, Todros T, Yagel S. Antibiotic prophylaxis before amniocentesis. *Prenat Diagn* 2011; 31: 1213–1214.
78. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, Raboni S, Nardelli GB. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat Diagn* 2007; 27: 956–959.
79. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Technique modifications for reducing the risks from amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD008678.
80. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Analgesia for amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD008580.
81. Technical and clinical assessment of fluorescence in situ hybridization: an ACMG/ASHG position statement. Technical considerations. American College of Medical Genetics. *Genet Med* 2000; 2: 356–361.

82. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, Savage M, Platt LD, Saltzman D, Grobman WA, Klugman S, Scholl T, Simpson JL, McCall K, Aggarwal VS, Bunke B, Nahum O, Patel A, Lamb AN, Thom EA, Beaudet al, Ledbetter DH, Shaffer LG, Jackson L. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2175–2184.
83. Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, Haak MC. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 27–35.
84. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, Borrell A. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 650–658.
85. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, Liang D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014; 60: 523–529.
86. Towers CV, Asra T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 184: 1514–1518.
87. Grosheide PM, Quartero HW, Schalm SW, Heijntink RA, Christiaens GC. Early invasive prenatal diagnosis in HBsAg-positive women. *Prenat Diagn* 1994; 14: 553–558.
88. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS* 1998; 12: 513–520.
89. Maiques V, García-Tejedor A, Perales A, Córdoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108: 137–141.
90. Somigliana E, Bucci AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, Marini S, Matrone R, Pardi G; Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 437–442.
91. Ekoukou D, Khuong-Josses MA, Ghibaudo N, Mechali D, Rotten D. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 212–217.

92. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, Blanche S, Tubiana R, Rouzioux C, Warszawski J; ANRS French Perinatal Cohort (EPF). Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 160.e1–9.
93. Shapiro DE, Sperling RS, Mandelbrot L, Britto P, Cunningham BE. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 897–908.
94. Millaire M, Bujold E, Morency AM, Gauthier RJ. Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 512–518.
95. Lenis-Cordoba N, Sa´nchez MA´, Bello-Mun´oz JC, Sagala´-Martinez J, Campos N, Carreras-Moratonas E, Cabero-Roura L. Amniocentesis and the risk of second trimester fetal loss in twin pregnancies: results from a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1537–1541.
96. Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, Dicke JM, Crane JP, Odibo AO. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 257.e1–6.
97. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 128–134.
98. Wapner RJ, Johnson A, Davis G, Urban A, Morgan P, Jackson L. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 49–56
99. Simonazzi G, Curti A, Farina A, Pilu G, Bovicelli L, Rizzo N. Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique? *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 365.e1–5.
100. Pergament E, Schulman JD, Copeland K, Fine B, Black SH, Ginsberg NA, Frederiksen MC, Carpenter RJ. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenat Diagn* 1992; 12: 377–384.
101. Audibert F, Gagnon A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of

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

Ապացույցների որոնման և գանհատման դասակարգում

Ապացույցների մակարդակներ

1++՝ բարձրորակ մետա-վերլուծություններ, պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումների կամ կողմնակալության ցածր ռիսկով ռանդոմիզացված հսկողական հետազոտությունների համակարգային վերանայումներ

1+՝ ճիշտ իրականացված մետա-վերլուծություններ, պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումների կամ կողմնակալության ցածր ռիսկով ռանդոմիզացված հսկողական հետազոտությունների համակարգային վերանայումներ

1-՝ մետա-վերլուծություններ, պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումների կամ կողմնակալության բարձր ռիսկով ռանդոմիզացված հսկողական հետազոտությունների համակարգային վերանայումներ

2++՝ դեպք-հսկիչ կամ կոհորտային հետազոտությունների բարձր որակի համակարգային վերանայում կամ դեպք հսկիչ կամ կոհորտային հետազոտությունների, որոնք ունեն սխալ արդյունքների, կոմնակալության ցածր ռիսկ կամ հնարավորություն և բարձր հավանականություն պատճառահետևանքային հարաբերակցության, բարձր որակի համակարգային վերանայում:

2+՝ ճիշտ իրականացված դեպք-հսկիչ կամ կոհորտային հետազոտություններ որոնք ունեն սխալ արդյունքների, կոմնակալության ցածր ռիսկ և չափավոր հավանականություն պատճառահետևանքային հարաբերակցության:

2-՝ դեպք հսկիչ կամ կոհորտային հետազոտություններ սխալ արդյունքների, կոմնակալության բարձր ռիսկով և ոչ պատճառագիտական հարաբերակցության նշանակալի ռիսկ

3՝ ոչ-անալիտիկ աշխատություններ, կլինիկական դեպքի զեկույց, դեպքերի շարք

4՝ փորձագետի կարծիք

Խորհուրդների որակ

A – առնվազն մեկ մետավերլուծություն, համակարգային վերանայում կամ ռանդոմիզացված հսկողական հետազոտություն՝ գնահատված 1++ և կիրառված թիրախ պոպուլյացիայի հանդեպ, կամ ռանդոմիզացված հսկողական հետազոտությունների համակարգային վերանայում, կամ ապացույցների համախումբ՝ կազմված գլխավորապես 1+ գնահատված հետազոտություններից՝ կիրառված թիրախ պոպուլյացիայի համար և մատնանշող արդյունքների համասեռությունը:

B – ապացույցների համախումբ կազմված 2++ գնահատված հետազոտություններից՝ կիրառված թիրախ պոպուլյացիայի համար և մատնանշող արդյունքների համասեռությունը կամ 1++ կամ 1+ գնահատված հետազոտությունների արդյունքում ստացված ապացույցներ:

C - ապացույցների համախումբ կազմված 2+ գնահատված հետազոտություններից՝ կիրառված թիրախային պոպուլյացիայի համար և մատնանշող արդյունքների համասեռությունը կամ 2++ գնահատված հետազոտությունների արդյունքում ստացված ապացույցներ:

D - ապացույցների մակարդակ 3 կամ 4, կամ ապացույցներ ստացված հետազոտություններից, որոնք գնահատվել են 2+

Լավագույն պրակտիկայի խորհուրդ՝ առաջարկվում է իբրև լավագույն պրակտիկա՝ հիմնված ուղեցույցի աշխատանքային խմբի անդամների փորձի վրա