

КЛИНИЧЕН ПРОТОКОЛ ЗА ПРЕНАТАЛНА ИНВАЗИВНА ДИАГНОСТИКА

Вносител: Българско Дружество по Акушерство и гинекология със съдействието на Асоциацията по Майчино-Фетална Медицина

Автори: Д-р В.Стратиева, д-р П.Чавеева, Д-р М.Янкова

Източник: Диагностично-лечебния алгоритъм е изработен на базата на най-добрата медицинска практика в Европа, и е съобразен с изискванията за добра медицинска практика и с възможностите за извършване на описаните медицински услуги на територията на Република България.

ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis

Основна специалност: Акушерство и гинекология

Допълнителни специалности: Медицинска Генетика, Майчино-Фетална медицина, Фетална медицина, Перинатология

Целта на този документ е да опише основните аспекти на инвазивните фетални процедури за пренатална диагностика.

Техническите проблеми, клиничните показания, диагностичните възможности и възможните усложнения се разглеждат в светлината на наличната литература. В тази нова ера, доминирана от тестване без клетъчна фетална ДНК (cffDNA), броят на инвазивните процедури за изследване на плода намалява драстично и това оказва значително влияние върху клиничната практика. Тази насока обобщава текущата информация относно това кога, как и защо практикуващите акушер-гинеколози извършват инвазивни процедури за пренатална диагностика.

Подробности за степените на препоръките и нивата на използваните доказателства са дадени в допълнение 1.

Ключови думи: Хорионбиопсия, Плацентоцентеза, Кордоцентеза, Амниоцентеза, Ембриоредукция, РКП (рандомизирано контролирано проучване), РКИ (ретроспективни кохортни изследвания)

Класификация на нивата на доказателства

1 ++ Висококачествени мета-анализи, системни анализи на рандомизирани контролирани проучвания или рандомизирани контролирани изпитвания с много нисък риск от пристрастия (bias)

1+ Добре проведени метаанализи, системни анализи на рандомизирани контролирани изпитвания или рандомизирани контролирани изпитвания с нисък риск от пристрастия

1 - Мета-анализи, систематични прегледи на рандомизирани контролирани проучвания или рандомизирани контролирани проучвания с висок риск от пристрастия (bias)

2 ++ Висококачествени систематични прегледи на контролни случаи или кохортни проучвания или висококачествени случаи - контрол или кохортни изследвания с много нисък риск от объркване, пристрастия или шанс и висока вероятност връзката да е каузална

2 + Добре проведени контролни проучвания или кохортни проучвания с нисък риск от объркване, пристрастие или вероятност и умерена вероятност че връзката е каузална

2 – Контрол на случаи или кохортни проучвания с висок риск от объркване, пристрастия или шанс и значителен риск връзката да не е причинно-следствена

3 Неаналитични изследвания, напр. доклади от случаи, серия от случаи

4 Експертно становище

Степен на препоръки

A *Поне един мета-анализ, системен анализ или рандомизирано контролирано изпитване, оценено като 1 ++ и приложимо директно към целевата популация; или системен анализ на рандомизирани контролирани изпитвания или доказателства, състоящи се главно от изследвания, оценени като 1+, приложими директно към целевата популация и демонстриращи цялостна последователност на резултатите*

B *Документи, включително проучвания, оценени като 2 ++, приложими директно към целевата популация и доказващи цялостната последователност на резултатите; или екстраполирани доказателства от проучвания, оценени като 1 ++ или 1+*

C *Документи, включително проучвания, оценени като 2+, приложими директно към целевата популация и доказващи цялостната последователност на резултатите; или екстраполирани доказателства от проучвания, оценени като 2 ++*

D *Доказателство ниво 3 или 4; или доказателства, екстраполирани от проучвания, оценени като 2+ Препоръчителна най-добра практика въз основа на клиничния опит на групата за разработване на насоки*

През последните две десетилетия акушер-гинеколозите все повече насочват своето внимание върху диагностицирането на вродените **фетални малформации** и начините за **превенцията им**. Проследяването на всяка една бременност задължително включва и оценка на риска за вродена патология.

Интересът по фетално здраве се заражда през 50-те години, с въвеждането на амниоцентезата от Бевис през 1952, за диагностициране на **фетална еритробластоза**. През 1956 г. Fuchs и Riis публикуват първите проучвания за определяне на пола на плода чрез изследване на X хроматин (Barr тест) в околоплодната течност. Това позволява изготвянето на нов ценен метод за пренатална диагностика на хромозомни аномалии. През 1968 Надлер и Dancis извършват независимо един от друг, първата диагноза на вродени метаболитни нарушения в клетки от околоплодната течност. В края на същата година и Brock Sutcliffe потвърждава ползата от алфа- фетопротеин за диагностика на фетални структурни дефекти ангажиращи невралната тръба.

Въвеждането на 2D ехографията през 1968 г., в допълнение към изследване на генотипа на плода, позволява подробна оценка на фенотипни характеристики на фетуса. Първоначално е разработена като оборудване за идентифициране на ограничен брой аномалии, като например аненцефалия. Развивайки се, в по-късните години, все по-сложното оборудване, се увеличава броя на дефектите, които могат да бъдат открити чрез тази техника. Днес ултразвукът е достигнал такава степен на съвършенство, че позволява да бъдат открити повече от 80% от аномалии с известна структурна изразителност и също така се използва като техника за извършване на други диагностични и терапевтични процедури, като амниоцентеза, хорион биопсия, кордоцентеза и т.н.

Пренатална диагностика се превърна в мултидисциплинарна услуга, в която участие е необходимо да се включат специалисти по фетална медицина, генетици, биохимици, репродуктивни специалисти и т.н.

Най-честите индикации за извършване на инвазивни тестове са свързани с анамнезата на бременната, партньора и семейството, с абнормни тестове за скрининг от I-ви и II-ри триместър, с установени чрез ултразвук отклонения от нормалното протичане на бременността. Сред тях са:

- Възраст на бременната над 35-37 г. Възраст на партньора >50 години
- Анамнеза за вродено моногенно заболяване в семейството – като, муковисцидоза, мускулна дистрофия тип Дюшен, β -таласемия, спинална мускулна атрофия
- Спонтанни аборти, перинатална смърт, раждане на деца с аномалии
- Абнормни резултати от скрининговите тестове за синдром на Даун
- Аномалии и/или ретардация на плода, наличие на повече от два „меки маркера“ за хромозомни дефекти във втори триместър

Феталните интервенции като избор на тест биват диагностични и терапевтични. В групата на дигностичните влизат: хорионбиопсия, амниоцентеза и кордоцентеза. Терапевтичните са шънтиране, интраутеринна фетална трансфузия и ендоскопска лазерна аблация.

Особен интерес в настоящите препоръки представляват дагностичните интервенции. Времето за извършването им ги разделя в три основни групи: плацентоцентеза (11-15 г. с.); амниоцентеза/кордоцентеза (20-24 г.с.) и амниоцентеза/кордоцентеза (30-33 г.с.)

Хорионбиопсия (Плацентоцентеза)

Хорионната биопсия е инвазивен метод за пренатална диагностика, използващ техника, чрез която се аспирират клетки от плацентата с цел пренатална диагностика на генетични заболявания и вродени малформации.

Провежда се в по-ранен срок на бременността – между 11-та и 15-та гестационна седмица. Аспирирането на хорионни въси в по-ранен гестационен срок, а именно между 9 – 11 г.с. не се извършва предвид много високият риск от спонтанен аборт и позиционни структурни дефекти на долните крайници на фетуса. /1/

В зависимост от позицията на плацентата са възможни два метода за извършване на процедурата – трансабдоминален или трансцервикален.

В над 98% от случаите в последните 20 год. хорионбиопсията се извършва през коремната стена. Въвежда се фина игла под ехографски контрол за аспириране на 5-10 мг. въси от външния трофобластен слой. Микроскопски се отделя майчината от феталната тъкан и материалът може да послужи за молекулярен, ензимен и/ или хромозомен анализ. Диагностиката е сравнително бърза. Рискът от манипулацията е малко по-висок (1-2%), в сравнение с този при амниоцентеза (<1%).

Хорионната биопсията е „златен стандарт“ предвид възможностите за ранна диагноза и минимални усложнения.

Техниката на избор при многоплодна бременност зависи от хориалността и позиционното разположение на плацентата. При монохориална бременност се използва едноиглена техника “single needle technic” по цялото дължина на плацентата. При бихориалната бременност са възможни и двете техники “single needle technic” и “double needle technic”.

Ранната диагноза на структурни дефекти и хромозомни анеуплоидии при многоплодните бременности е от съществено значение при изготвяне на адекватно акушерско поведение и взимане на решение за селективна ембриоредукция.

Амниоцентеза

Амниоцентезата се извършва трансабдоминално под ехографски контрол, като се определя най – безопасното място за въвеждането на иглата през коремната и маточната стена в околоплодния сак. Пунктира се бавно до навлизане на иглата в плодния сак на място свободно от фетални части. Амниотичната течност се взема в количество около 15-18 мл., като първите няколко милилитра се отстраняват, за да се намали рискът от майчина контаминация. Честотата на спонтанния аборт при ранно извършена амниоцентеза е 1%, но в 11-14 г. с. е свързана с висок риск от увреждане на феталния скелет, затова най-подходящото време за извършване на тази процедура е 16-22 г. с.

Кордоцентеза

Кордоцентезата е също метод за пренатална диагностика, при която се аспирира фетална кръв (обикновено вена) от пъпната връв. Извършва се след 20 г. с. Феталната кръв се изследва с цитогенетичен анализ, молекулярно-генетичен анализ, тест за инфекции, наследствени имунодефицитни състояния и хемоглобинопатии, Rhesus-изоимунизация и др. Процедурата се използва най-често при заподозрени конкретни заболявания на фетуса като вродена тромбоцитопения и фетална анемия.

Обобщена характеристика на пренаталните методи за генетична диагностика

Процедура	Период на провеждане	Характеристика на метода	Риск от процедурата
Ранен комбиниран скрининг; Късен биохимичен	11 – 13+6 г. с. 14+4 – 20+ г. с.	Скринингов метод за детерминиране на бременности с повишен риск за	Няма

		ХЗА, дефекти на неврална тръба, коремна стена и др.	
Фетална анатомия (морфология)	11-13+6 г. с. 19-24 г. с. 30-33 г. с.	УЗ скрининг за структурни аномалии с различна степен на чувствителност	Няма
Тестване на свободна фетална ДНК в майчин серум	След 9 г. с.	Скринингов метод за търсене на ХЗА; потвърждение чрез инвазивен диагностичен метод	Няма
Плацентоцентеза	11-15 г. с	Ранен инвазивен метод за диагностика	1%
Амниоцентеза	16-24 г. с	Най-широко прилаган инвазивен метод; нисък риск от контаминация с майчини клетки	<1%
Кордоцентеза	След 18 г. с	Инвазивен метод за диагностика	1-3%

1. Плацентоцентеза

Вземането на проба от хорионни вѐси чрез плацентоцентеза (CVS) трябва да се извърши след 10 + 0 гестационни седмици (степен на препорѐка: А).

- Плацентоцентеза (CVS) може да се извършва трансабдоминално или трансцервикално, в зависимост от опита, предпочитанията на оператора или мястото на плацентата.
- Няма рандомизирани контролирани проучвания (РКИ) върху степента на загуба на фетуса след плацентоцентеза в сравнение със CVS, но наблюденията показват, че тя може да бѐде доста ниска, варираща от 0,2 до 2% (степен на препорѐка: В).
- Рискът от спонтанен аборт след плацентоцентеза (CVS) намалява с увеличаване на опита. Повтарящите се опити за извършване на процедурата и гестационната възраст < 10 седмици увеличават риска от загуба на бременността (степен на препорѐка: В).

Плацентоцентезата представлява изтегляне на трофобластни клетки от плацентата. Тази процедура е описана за първи път в Китай в средата на 70-те години на миналия век и е въведена в клиничната практика в началото на 1980-те години.

Техника

Иглата трябва да се постави в плацентата под непрекъснатата ултразвукова асистенция. Обикновено това се постига или чрез техниката за свободна употреба, или чрез използване на адаптор за биопсия. Тъй като липсват данни, съпоставящи безопасността или ефективността между тези два метода, изборът следва да се извърши според опита или предпочитанията на оператора. Достъпът до плацентата може да бъде трансабдоминален или трансцервикален.

РКП при 3873 жени с едноплодна бременност (гестационна възраст, 7-12 седмици, но повечето > 10 г.с.) показват, че загубата на фетуса (2,3% срещу 2,5%) и успешното вземане на проба (95% срещу 94%) са сходни между двата метода (НИВО на доказателство: 1+).

Трансабдоминален подход:

Може да се приложи локална анестезия за трансабдоминална плацентоцентеза (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 4).

Може да се използва еднократна игла от 17–20 G или двуиглов комплект от външни 17/19 G и вътрешни 19/20 G 47 (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 1–).

След като иглата е достигнала целта в плацентата, се извършват между едно и 10 движения назад и напред, докато вакуумът се поддържа и пробите се аспирират ръчно от помощник или с вакуум адаптор.

Транскервикален подход:

Биопсичен форцепс се вкарва трансвагинално през цервикалния канал към трофобластната област или може да се използва катетър с пластмасов или метален стилет под аспирация със спринцовка.

РКП на 200 жени, подложени на плацентоцентеза (CVS) между 10 + 0 и 12 + 6 г.с., съобщава за сравнима плацентарна травма и ефективност между биопсичните пинсети и техники за катетър (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 1–); предишният метод обаче е предпочитан както от операторите, така и от пациентите. Количеството въси, получено в пробата, трябва да се провери визуално.

За да се постигне валиден резултат, се изисква минимално количество от 5 mg вили във всяка проба.

Съобщава се, че неуспехът на вземането на проби се наблюдава в 2.5–4.8% от процедурите.

Време за извършване на процедурата

Плацентоцентеза не трябва да се извършва преди 10 + 0 завършени гестационни седмици, поради по-високия риск от загуба на фетуса и усложнения преди това време, в сравнение с общата популация. Няма достатъчно доказателства, които да опровергават или потвърдят причинно-следствената връзка със сигурност. Крайниците и долната челюст са по-податливи на съдови нарушения преди 10 г.с. (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 3).

Лабораторни аспекти

Съобщава се, че неуспехът на цитотрофобластната култура се проявява при по-малко от 0,5% от процедурите, при които се получават най-малко 5 mg хориални въси.

При някои от тези случаи настъпва замърсяване на пробата с майчини децидуални клетки; тази контаминация може да се намали чрез отделяне на децидуалните майчини клетки и кръв от хориални въси под дисекционен микроскоп (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2–).

Мозаицизм на плацентарните клетки се наблюдава в 1% от процедурите. В тези случаи се препоръчва генетично консултиране и може да се препоръча извършване на амниоцентеза, за да се разграничи истинският фетален мозаицизъм от затворения плацентарен мозаицизъм.

Усложнения

Фетална загуба/Спонтанен аборт

Няма налични РКП, сравняващи плацентоцентеза с други тестове, така че всички доказателства относно свързания с процедурата риск от спонтанен аборт идват от **ретроспективни кохортни изследвания**. За жени, подложени на плацентоцентеза (CVS), се съобщава, че допълнителният риск от загуба на фетуса в сравнение с контролите варира между 0,2% и 2%. Този риск изглежда е по-нисък в опитни центрове и намалява с увеличаване на опита, вариращ от 1 / 150 и 1/500.

Ретроспективно проучване от датския регистър, от 31 355 случая на плацентоцентеза (CVS), съобщава за обща честота на фетална загуба от 1,9% след плацентоцентеза (CVS) (спрямо 1,4% след амниоцентеза); коефициентът на спонтанен аборт е свързан обратно с броя на процедурите, изпълнявани в отделението, и е с 40% по-висок за центровете,

извършващи по-малко от 1500 процедури, в сравнение с тези, които извършват повече от 1500, годишно.

Актуализация през 2016 г. на същата база данни съобщава за практически никаква честота на загуба след плацентоцентеза (CVS) върху степента на фетална загуба (риск от спонтанен аборт, 0.21% на 21-ия ден след CVS) (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2+).

Този резултат е подобен на резултатите от голямо ретроспективно проучване, сравняващо процента на спонтанните аборти при 5243 жени, претърпели плацентоцентеза (CVS) (2,7%) с тази на 4917 контроли (3,3%).

Според неотдавнашен метаанализ, честотата на феталната загуба след CVS не изглежда да се увеличава значително в сравнение с неекспонираната популация (обединен риск <24 седмици, 0.22% (95% CI, -0.71 до 1.16%)); тази оценка не включва Датския доклад за 2016 г. (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТО: 2 ++).

Степента на фетална загуба след трансцервикална плацентоцентеза (CVS) е 2,5% в ретроспективна серия от 1251 процедури, а много сходни честоти на спонтанен аборт (2,5% срещу 2,3%) са докладвани в голямо РКП, сравняващо трансцервикална с трансабдоминална плацентоцентеза (CVS) (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 1+). Едно рандомизирано проучване сравнява трансабдоминалната плацентоцентеза (CVS) с амниоцентеза от втория триместър и не открива значителна разлика в общата загуба на бременност между двете процедури (6.3% срещу 7%; относителен риск (RR), 0.90 (95% CI, 0.66–1.23)) 56 (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 1–).

Въпреки това, мета-анализ на четири рандомизирани проучвания показва, че в сравнение с амниоцентезата във втория триместър, трансцервикалната плацентоцентеза (CVS) носи значително по-висок риск от пълна загуба на бременност (RR, 1,40 (95% CI, 1,09-1,81)) и спонтанен аборт (RR), 1,50 (95% CI, 1,07–2,11).

Вагинално кървене

Съобщава се, че вагиналното кървене се появява в 10% от случаите.

Появата му изглежда по-честа след трансцервикална плацентоцентеза (до 30% от случаите), отколкото след трансабдоминалния подход (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2–).

Нечести усложнения

Рискът от изтичане на околоплодна течност след плацентоцентеза (CVS) е изключително рядък, настъпва при < 0,5% от процедурите (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2–).

Ясни цифри за риска от загуба на бременност в такива случаи са оскъдни. Рискът от хориоамнионит и маточна инфекция след плацентоцентеза е изключително малък (1–2 / 3000); (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2–).

Няма съобщения за случаи на септичен шок или смърт на жени след плацентоцентеза.

Асоциация с прееклампсия и интраутеринна фетална растежна ретардация

Има някои съобщения, свързващи плацентоцентезата с развитието на прееклампсия по-късно по време на бременност, вероятно поради увреждане на плацентата, но тези резултати не са били последователни в проучванията и мета-анализът не успя да покаже връзка(НИВО на доказателствата: 2+).

Аналогично, проучване също не открива връзка между плацентоцентеза и нарушения в растежа на фетуса; в регресионния анализ по-високата честота на прееклампсия в групата на CVS се дължи на съпътстващи майчини и фетални фактори (напр. ниски нива на плазма асоциираният протеин - А (РАРР-А), повишена резистентност на маточните артерии); (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2+).

Рискови фактори за усложнения

Документирани са по-ниски нива на фетална загуба, ако се изпълняват повече от 100 процедури годишно. Експертното мнение предполага, че компетентността на оператора трябва да бъде преразгледана, когато степента на загуба надвишава 8/100, а неуспехът на вземането на проби надвишава 5/100 последователни плацентоцентези.

В голямо ретроспективно проучване, фактори, свързани с повишен риск от спонтанен аборт след плацентоцентеза са афро-американска раса на майката, най-малко две аспирации / иглени инсерции, тежко кървене по време на CVS, възраст на майката под 25 години и гестационна възраст при CVS <10 г.с. (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВА: 2 ++).

Наличието на фетални структурни аномалии и повишена дебелина на нухалната транслуценция (NT) са свързани с по-висок фонов риск от спонтанен аборт. Този риск е допълнително увеличен след плацентоцентеза. По-ниски нива на РАРР-А в майчиния серум също предполагат по-висок риск от загуба на плода след CVS. Това изглежда се дължи на по-ниските нива на РАРР-А с плацентарни нарушения (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2 ++).

Съществуват редица фактори, които могат да увеличат риска от загуба на фетуса след плацентоцентеза (CVS), въпреки че тази връзка не е доказана последователно.

- В тази група са включени:
- миомни възли
- напреднала майчина възраст
- малформации на матката
- хориоамнионит
- ретроплацентарен хематом
- предишно или текущо вагинално кървене
- ретровертирана матка
- упорита фетална брадикардия след лечението (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2–)

2. АМНИОЦЕНТЕЗА

- Амниоцентезата трябва да се извърши след 15 + 0 завършени гестационни седмици на бременността (степен на препоръка: А).
- Игла 20–22-G трябва да се постави трансабдоминално под непрекъснат ултразвуков контрол (степен на препоръка: В).
- Трябва да се избягва навлизането на иглата през инсерционното място на пъпната връв и, ако това е технически възможно, избягването на плацентата е за предпочитане, особено при резус-отрицателните жени (степен на препоръка: С).
- Честотата на замърсяване на пробата с майчини клетки се увеличава с наличието на оцветена с кръв амниотична течност и когато операторът е по-малко опитен. За да се сведе до минимум замърсяването с майчини клетки, първите 2 ml течност трябва да се изхвърлят (СЪЩНОСТ НА ПРЕПОРЪКА: С).

Амниоцентезата се отнася до трансабдоминална аспирация на околоплодна течност от маточната кухина. Тази процедура се извършва от 1970 година.

Техника

Игла 20-22-G трябва да се постави трансабдоминално при непрекъснато ултразвуково ръководство²⁻⁵. Препоръчва се твърдо влизане, за да се предотврати ширенето на амниотичната мембрана³ (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 1–).

Малко (n = 200) рандомизирано контролирано проучване (РКП), сравняващо игли 20-G и 22-G за амниоцентеза, показва, че нивата на вътрематочно кървене са сходни (4/100 vs 8/100), но иглата с по-голям калибър (20- G) се свързва с по-бързото извличане на течността (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2+).

Ретроспективно проучване (n = 793) съобщава за подобни честота на фетална загуба с 20-G (1.57%), 21-G (1.47%) и 22-G (1.61%) игли.

Влиянието на трансплацентарното преминаване на иглата е изследвано в ретроспективни кохорти. Степента на фетална загуба е била сходна, когато се използва трансплацентарен и трансмамниален подход, но трансплацентарният пасаж се свързва с повишено кървене и замърсяване на пробата. Независимо от това, понастоящем се препоръчва да се избягва навлизането на иглата през плацентарното място и, ако това е технически възможно, избягването на плацентата е за предпочитане (особено при резус-отрицателни жени);(НИВО на доказателствата: 1+).

След като иглата достигне до амниотичната кухина, вътрешният стилет се отстранява и 15-30 ml течност (в зависимост от индикацията) се аспирират. Аспирането може да се извърши от оператора, от помощник или чрез използване на вакуумно устройство.

Контаминация с майчини клетки могат да бъдат открити в проби от околоплодна течност, а по-старите проучвания посочват, че около една от две проби може да съдържа повече от 20% майчини клетки, като тази пропорция е 50% или повече при кървавите проби.

В ретроспективно проучване на 150 проби, фактори, свързани с високи нива на замърсяване, са били плацентарно проникване (6.0% срещу 1.0%), два преминавания (27.5% срещу 2.0%) и неопитност на оператора. Честотата на замърсяване на пробата с майчини клетки е много по-ниска (0.35%) в по-новата серия от 6332 проби. За да се сведе до минимум контаминирането, се препоръчва първите 2 ml течност да се изхвърлят (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2+).

Време за извършване на процедурата

Безопасността и диагностичната надеждност на ранната амниоцентеза (<14 + 0 г.с.) спрямо амниоцентезата извършвана след (> 15 + 0 г.с.) е проучена през 90-те години. Въпреки че по-малко проучване (n = 695) показва сходни стойности за обща загуба на бременност (7,8% срещу 7,4%) и вродени дефекти на плода (2,4% срещу 2,6%), много по-голямо мултицентърно РКП (n = 4374) показва че ранната (11 + 0 до 12 + 6 седмици) амниоцентеза се свързва със значително по-висока честота на: фетална загуба (7,6%

срещу 5,9%), вродено криво ходило (1,3% срещу 0,1%) и изтичане на околоплодната течност след процедурата (3,5) % vs 1.7%), в сравнение с извършване на амниоцентезата в (15 + 0 до 16 + 6 седмици).

Това може да се дължи на наличието на екстраембрионален целом в първия триместър или намаленото количество околоплодна течност в амниотичната кухина. **В резултат на тези опасения научните и професионални органи понастоящем препоръчват амниоцентезата да се извършва над 15 + 0 г.с. (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 1+).**

Лабораторни аспекти

Липсата на растеж на амниоцитната култура се съобщава при 0.1% от процедурите.

Контаминираната с кръв амниотична течност и късната гестационна възраст при амниоцентеза увеличават риска от неуспех от култивиране на културата.

Мозаицизмът на амниотичните клетки се наблюдава в 0.25% от процедурите. В тези случаи се препоръчва генетично консултиране и в зависимост от резултата може да се посочи вземането на кръвни проби от фетуса (FBS), за да се изключи истински фетален мозаицизъм.

Рискът от неуспешно култивиране на културата също нараства с напредване на гестационната възраст. Ретроспективно проучване на амниоцентезата след 28 гестационни седмици съобщава за 9,7% неуспех на културата.

Усложнения

- При жени, които са подложени на амниоцентеза, допълнителният риск от загуба на бременността в сравнение с контролите варира от 0,1% до 1%, като последните съобщения са по-близки до долната граница (степен на препоръка: В).
- Рискът от разкъсване на мембраните след амниоцентеза е 1–2%; прогнозата в тези случаи може да бъде по-добра от тази при спонтанно отворен околоплоден мехур (COOM) (степен на препоръка: В).
- Увреждане на фетуса и сериозни усложнения при майката са редки (Степен на препоръка: D).
- Опитът и познаването на амниоцентезата като процедура може да намали риска от свързана с процедурата загуба на фетуса. Многократните опити, оцветена с кръв амниотична течност и наличието на фетални аномалии могат да увеличат риска от фетална загуба. Ефектът от други рискови фактори е по-малко последователен (степен на препоръка: C).

Фетална загуба

Повечето данни за честотата на фетална загуба след амниоцентеза са получени от контролирани изследвания. Има само едно РКП на датската популация от 1986 г., в която 4606 бременни жени с нисък риск са били рандомизирани или с амниоцентеза, или без извършена процедура. Степента на загуба на фетуса е 1,7% в групата с амниоцентеза спрямо 0,7% в контролната група, което води до 1,0% нетен риск, свързан с процедурата (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 1+).

Няколко контролирани проучвания, които следват, съобщават за по-ниски или по-високи рискове, а неотдавнашен мета-анализ изчислява, че претегленият свързан с процедурата риск от спонтанен аборт за амниоцентеза е 0.11% (95% CI, -0.04 до 0.26%) 24 (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2 ++).

Анализа на резултатите от проучване в Дания на 147 987 инвазивни процедури, публикуван през 2016 г., съобщава за процент на спонтанен аборт от 0,56% в рамките на 28 дни и риск от мъртво раждане от 0,09% в рамките на 42 дни след амниоцентеза (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2 ++).

Изтичане на околоплодна течност

Рискът от изтичане на амниотична течност след амниоцентеза се увеличава до 24 гестационни седмици от бременността.

Съобщава се, че разпространението му варира между 1 и 2%. Въпреки това, при жени с изтичане на амниотична течност след амниоцентеза, често се наблюдава спонтанно затваряне на мембраните и в сравнение със случаите на спонтанна руптура на мембраните в същата гестационна възраст, рискът от перинатална загуба е значително по-малък.

Хориоамнионит

Рискът от хориоамнионит и маточна инфекция след генетична амниоцентеза е нисък (<0.1%) .

Увреждане от иглата

Нараняване на фетуса от иглата е изключително рядко. Спорадични наранявания са докладвани в по-стари съобщения за случаи, особено такива, при които се използват неконтролирани процедури и включват травма на окото, кожни увреждания (петна и белези), травма на сухожилие , травма на фетални съдове и увреждане на мозъка (включително поренцефалия) ; (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 3).

Майчини усложнения

В много малък брой случаи са докладвани тежки майчини усложнения, свързани с амниоцентеза, включително сепсис или дори смърт. Тези събития могат да бъдат причинени от неволна пункция на червата. Освен това, микроорганизмите могат да колонизират ултразвуковия гел и сондите и да представляват риск от инфекция на пациентката (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 3).

Рискови фактори за усложнения

Документирани са по-ниска честота на фетална загуба, ако се изпълняват повече от 100 процедури годишно (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2+). По-голям брой опити (три или повече пункции) увеличава риска от спонтанен аборт. Ако са необходими повече от две пункции, се предлага да се забави процедурата с 24 часа.

Наличието на фетални структурни аномалии е свързано с по-висока честота на спонтанен аборт и този риск се увеличава след амниоцентеза. Кървавата контаминация на пробата може да отразява текущо вътре-амниотично кървене и се съобщава, че е предвестник на по-висок риск от пост-процедурна загуба на фетуса. Това изглежда се дължи на свързването на интра-амниотичното кървене с основните плацентарни нарушения (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2+).

Експертното мнение предполага, че компетентността на оператора следва да бъде преразгледана, когато процентът на загубите надвишава 4/100 последователни амниоцентези (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2+).

Предполага се, че няколко рискови фактора увеличават риска от спонтанен аборт след амниоцентеза, въпреки че тяхната връзка не е доказана последователно.

В тази група от възможни рискови фактори са включени: миоми на матката; Мюлерови малформации; ретрохорионен хематом; предишно или текущо вагинално кървене; индекс

на телесна маса на пациентката $> 40 \text{ kg} / \text{m}^2$; мултипаритет (> 3 раждания); явна вагинална инфекция; повече от три спонтанни аборти (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2 + / 2-).

3. КОРДОЦЕНТЕЗА

Терминът "кордоцентеза" се отнася до ултразвукова пункция на пъпната връв (пъпна вена), с диагностична цел или терапевтична (вътрематочна трансфузия или инжектиране на лекарства).

За първи път кордоцентезата е направена и публикувана като манипулация през 1987.

- Кордоцентезата трябва да се извършва трансабдоминално след 18 + 0 гестационна седмица, като се използва игла 20–22-G под ултразвуков контрол.
- Най-честите индикации за кордоцентеза са изследване на хромозомен мозаицизъм след амниоцентеза и хематологична оценка на фетуса.
- Факторите, свързани с повишен риск от фетална загуба след кордоцентеза включват фетални структурни дефекти (включително фетален хидропс), интраутеринна фетална растежна ретардция (IUGR) и, вероятно, гестационна възраст < 24 седмици (степен на препоръка: В).

Има няколко съобщавани подхода към пъпната вена за успешно извършване на кордоцентеза, включително инсерционното място на пъпната връв в плацентата, кордоцентеза и пункция на интрахепаталната част на вената през феталния черен дроб.

Техника

Игла 20–22G се въвежда трансабдоминално под непрекъснат ултразвуков контрол и се поставя в пъпната вена. Техниката на свободната ръка се използва по-често, въпреки че някои от операторите предпочитат използването на водач. Ако плацентата е предна, се препоръчва пункция на пъпната връв да става на нивото на инсерцията в плацентата; ако плацентата е задна, се взема проба от свободна бримка или интраабдоминалната част на пъпната вена (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 4).

След достигане на целта, иглата може да се промие с физиологичен разтвор, за да се потвърди правилното и положение. Трябва да се внимава и да се избягват пъпните артерии. Аспирация чрез спринцовка се прави от асистент или оператор, докато в пробата се получи кръв. Произходът на кръвта трябва да бъде потвърден с микроскоп

(автоматизиран кръвен анализатор), за да се оцени средният обем на корпускуларната клетка или чрез бърз тест за подкиселяване (т.е. Kleihauer Betke или Apt test).

Интрахепаталната вена се предлага като алтернативно място, когато достъпът до пъпната връв е труден или пробата е неуспешна от мястото на пъпната инсерция. Допълнителните предимства на кордоцентезата от интрахепаталната вена включват отсъствие на усложнения от страна на пъпната връв, намален риск от загуба на кръв от фетуса и майчинофетален кръвоизлив, също и сигурност по отношение на феталния произход на пробата.

Фетална загуба

Рискът от фетална загуба след кордоцентеза е между 1% и 2% .

В голямо ретроспективно проучване на 1821 жени, които са претърпели успешна кордоцентеза, процедурата е свързана с 3.2% риск от загуба на фетуса спрямо 1.8% за съответстващи контроли, което води до нетна загуба от 1.4% (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2 ++).

Факторите, свързани с повишен риск от фетална загуба след кордоцентеза включват фетални аномалии, IUGR и гестационна възраст <24 седмици.

Малко ретроспективно проучване установи, че степента на загуба на фетуса е 14% (4/29) при фетуси със структурни дефекти и 25% (9/36) при фетуси с хидропс, в сравнение с едва 1% (1/76) при фетуси с нормална ултразвукова находка (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2 ++).

Подобно, но много по-голямо (n = 1878), ретроспективно проучване също съобщава за повишени честота на фетална загуба за при тежка интраутеринна фетална растежна ретардация (IUGR) (8,9%) или структурни аномалии (13,1%), в сравнение с 1% от фетусите с нормална ултразвукова находка (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО : 2 ++).

В допълнение, голяма ретроспективна серия от процедури от 2010 г. показва, че степента на загуба, свързана с кордоцентезата, може да бъде по-висока преди 24 г.с. в сравнение с след 24 г.с. (2,7% срещу 1,9%); (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2 ++).

Тази процедура трябва да се извършва само от опитни оператори. Въпреки че няма конкретни данни, се очаква рискът от усложнения или неуспеха от вземането на пробата да намалее с нарастващия опит на оператора.

4. НИВО НА КОМПЕТЕНТНОСТ ЗА ИЗВЪРШВАНЕ НА ИНВАЗИВНА ПРЕНАТАЛНА ДИАГНОСТИКА

- Подробно консултиране трябва да предшества всяка инвазивна процедура, обхващаща очакваните ползи, рисковете и технически аспекти на теста.
- Понастоящем валидни индикации за инвазивно пренатално изследване включват повишен риск от хромозомни ануплоидии на фетуса, повишен риск от наследствено генетично или метаболитно заболяване и повишен риск от някои перинатални инфекции.

Преди процедура по пренатална диагностика се изисква предварителна консултация на двойката. Това може да се извърши от специалист АГ или консултант по фетална медицина, който извършва процедурата или от генетик (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 4).

Следва да бъдат представени и обсъдени следните въпроси:

- ползи и рискове от инвазивна пренатална диагностика срещу скрининг
- различия между плацентоцентеза и амниоцентезата по отношение на точността на резултатите, усложненията и различното време и вида на прекъсване на бременността в случай на патологични резултати
- национални и местни оценени рискове от загуба на бременност, свързани с процедурата
- точност и ограничения на конкретния (те) лабораторен (и) тест (ове), извършван (и), с информация за степента на неубедителни резултати и време за изготвяне на резултат
- метод за съобщаване на резултатите
- индикации за търсене на медицинска помощ след теста
- необходимостта от анти-D пасивна имунизация след процедурата, ако жената е резус-негативна и не-имунизирана

В края на този подробен информационен процес трябва да се получи писмено съгласие от жената.

Показания за амниоцентеза или плацентоцентеза (CVS)

Понастоящем се считат за валидни следните индикации за инвазивна пренатална диагностика чрез амниоцентеза или плацентоцентеза:

- повишен риск от хромозомни анеуплоидии
- повишен риск от известно генетично или биохимично заболяване на фетуса
- инфекциозно заболяване, което може да се предава от майката

- и при определени обстоятелства майчино желание

Повишен риск от хромозомни анеуплоидия (НИВО на доказателствата: 4)

Повишеният риск може да е в следствие от скринингово изследване (комбиниран скрининг в първи триместър; сфДНК фракция / неинвазивен пренатален тест (НИПТ); биохимия във втори триместър); патологични ултразвукови находки (фетални структурни аномалии, често асоцииращи се с хромозомни аномалии); акушерска анамнеза (предишен фетус или дете, засегнато от анеуплоидия) или фамилна анамнеза (родителско носителство на хромозомно балансирана транслокация или инверсия, родителска анеуплоидия или мозаицизъм за анеуплоидии).

Напредналата възраст на майката (> 35 години) не трябва да се счита за самостоятелна индикация, въпреки че в някои страни тя все още е сред приетите критерии за инвазивно изследване.

Концепцията чрез асистирана репродуктивна техника сама по себе си не се счита за валидна индикация за инвазивна пренатална диагностика. Въпреки това, при бременности, постигнати чрез инжектиране на интрацитоплазмена сперма, поради олигоспермия, бъдещите родители трябва да бъдат информирани, че има повишен риск от хромозомни аномалии в сперматозоидите, причиняващи безплодие (инфертилитет), което може да се предаде на мъжко потомство.

Повишен риск за неизвестна генетична или биохимична болест на фетуса (НИВО на доказателствата: 4)

Повишеният риск може да произтича от:

семеино наследствено заболяване с известна мутация или биохимична промяна; мъжки фетус и статут на носителство на бременната жена за X-свързано хромозомно заболяване; и двамата родители с носителство за автозомно рецесивно заболяване.

Инфекциозно заболяване, което може да е с трансплацентрно предаване (НИВО на доказателствата: 4)

В случай на майчината първична инфекция или сероконверсия, включваща токсоплазма, цитомегаловирус или рубеола, може да се посочи пренатална инвазивна проба за потвърждаване или изключване на предаването на инфекцията на плода.

Майчино желание за инвазивна процедура (НИВО на доказателствата: 4)

Майчиното желание като самостоятелен критерий обикновено не се счита за валидна индикация за инвазивна пренатална диагностика, въпреки че при изключителни обстоятелства, например, когато има остро родителско безпокойство и след продължително консултиране, специалистът по фетална медицина може да разреши това.

Показания за кордоцентеза (НИВО на доказателства: 4)

Най-честите индикации за кордоцентеза са изследване за хромозомен мозаицизъм след амниоцентеза или хематологична оценка на фетланото състояние (количествено определяне на феталната анемия или броя на тромбоцитите / лимфоцитите).

В сегашната практика, следните показания са станали изключително редки, като са били заменени главно от плацентоцентеза и амниоцентеза:

пълнен фетален кариотип;

статус на кръвен тип или тромбоцитен антиген;

генетично тестване;

инфекция;

плазмени или серумни изследвания (например метаболити, хормони).

5. МНОГОПЛОДНА БРЕМЕННОСТ

Процентът на фетална загуба след плацентоцентеза (CVS) и амниоцентеза изглежда е сходен при бременност с близнаци (степен на препоръка: C).

При многоплодна бременност е за предпочитане инвазивните процедури да се извършват от специалист, който е в състояние да извърши селективно прекъсване на бременността при необходимост.

Данните относно риска от спонтанен аборт, свързани с процедурите, идват от ретроспективни кохортни проучвания, тъй като няма РКП.

Амниоцентеза при близнаци

Няколко ретроспективни проучвания оценяват риска от спонтанен аборт след амниоцентеза при близнаци. Сред най-новото, канадско проучване на случаите с контрол е отчетено 3,0% загуба след амниоцентеза, в сравнение с 0,8% при контролите; една испанска серия отчита 2.7% срещу 2.6% загуба, а американско проучване съобщава за загуба от 3.2% срещу 1.4% (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2+).

Мета-анализ, обобщаващ данните, съобщава за общата загуба на бременност от 3.07% и за загубата от 2.54% преди 24 г.с.; за рандомизирани контролирани проучвания, обединените стойности на загуба за двуплодни бременности, подложени на амниоцентеза и за контролна група близнаци, са 2,59% срещу 1,53% (RR, 1,81 (95% CI, 1.02–3.19)) 97.

Не е открита разлика между едноплодна и двуплодна бременност (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2 ++).

Плацентоцентеза (CVS) при близнаци

Данните за CVS са още по-ограничени при близнаците. Гореспоменатият мета анализ докладва за обща загуба от 3,84% след плацентоцентеза (CVS) при близнаци. Не са установени значими разлики между трансабдоминалните и трансцервикалните подходи, използването на едно-иглова система срещу двойно-иглена система и единично пунктиране на матката спрямо двойното пунктиране.

Не са наблюдавани значителни разлики в честотата на спонтанния аборт, докладвани между плацентоцентеза (CVS) и амниоцентезата в ретроспективни проучвания, сравняващи двата метода. Проучване, включващо данни от 1984–1990 г., съобщава за 3.2% загуба след CVS срещу 2.9% след амниоцентеза.

Подобни данни се съобщават в по-ново проучване, с честота на загуба от 3,85% и 4,0% след плацентоцентеза (CVS) и амниоцентеза, съответно (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2+).

Няма достатъчно данни за сравняване на процента на загуба от плацентоцентеза(CVS) с фоновия риск при близнаците.

Многоплодна бременност с повече от два фетуса

Липсват данни за риска от спонтанен аборт, свързан с инвазивни процедури при многоплодните бременност с повече от два фетуса.

Хориалност и позициониране

Преди да се извърши инвазивна процедура при многоплодните бременности, от критично значение е определянето на хориалността и позиционирането на плацентацията за да се маркират точно близнаци.

Техника на плацентоцентеза (CVS) при близнаци

Техниката за вземане на проба от плацентите (CVS) при многоплодни бременности трябва да бъде съобразена с хориалността.

Плацентоцентеза (CVS) при двуййчни близнаци

При двуййчните близнаци, подложени на трансабдоминална плацентоцентеза (CVS) са възможни два подхода:

- две отделни пункции- по една за всеки трофобласт (плацента)
- единично пунктиране по цялата дължина на плацентите, вземаща проби и от двете плаценти в последователност (двойна игла с единичен външен отвор 18-19 G и два различни вътрешни накрайника от 20 G – по един за всяка плацента).

При транссервикалната плацентоцентеза(CVS) са оправдани две биопсии, по една на всяко плацентарно място (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 4).

Съобщава се, че грешката при вземане на пробата или неточното вземане се срещат в 3-4% от случаите. Кръстосаното заразяване на хорионната тъкан със съвместно съществуване на клетки от различни плаценти в същата проба е описано в 1% от плацентоцентезите при близнаци. За да се намали рискът от ненадеждни или неточни резултати, се препоръчва вземане на проби от плацента близо до инсерционното място на пъпната връв и избягване на зоната около разделителната мембрана.

Като алтернатива може да се обсъди комбинация от трансабдоминални и трансцервикални подходи (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 4).

Плацентоцентеза при монохориални близнаци (НИВО на доказателствата: 4)

При монохориалните близнаци е необходим подход за еднократно пунктиране на плацентата по цялата и дължина.

Преминаването към амниоцентеза с подход с две проби трябва да се обмисли след Ин витро процедура или в случай на несъответстваща аномалия / растеж (поради малкия риск от хетерокариотип в тези случаи).

Техника на амниоцентеза при близнаци

Техниката на амниоцентеза при близнаци варира според хориалността.

Амниоцентеза при двуййчни близнаци

При бихориална бременност се препоръчва вземане на проби от двата амниотични сака. При техниката на две пункции (по една на сак) има малък (1,8%) риск от вземане на проби от същия сак два пъти.

За да се преодолее този проблем, може да се инжектира боя (индиго кармин) в първия сак при съмнителни случаи или при многоплодна бременност с повече от два фетуса.

Употребата на метиленово синьо като багрило е изоставена поради повишен риск от фетални аномалии (тънкочревна обструкция) (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2+).

Техниката на единична пункция с пунктиране на разделителната мембрана е алтернативна възможност. В този случай първите 1-2 мл от околоплодната течност, взети след пробива на мембраната, трябва да се изхвърлят, за да се избегне замърсяване от първия близък. Не е доказано, че рискът от спонтанен аборт се увеличава с две пункции в сравнение с техниката на единична пункция (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВО: 2+).

Амниоцентеза при монохориална-биамниална бременност

При монохориална- биамниална бременност се изисква вземане на проба от един сак, когато хориалността е определена ясно при ултразвуков преглед преди 14 гестационни седмици, а растежът на фетусите и анатомията са съвместими.

Ако случаят не е такъв, трябва да се вземе предвид двойното вземане на проби (НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТО: 4).

Подходът на две проби може също да се разглежда след ин витро оплождане (IVF) или в случай на несъответстваща аномалия / растеж (малък риск от хетерокариотип). Ако клинично е посочено вземането на проби от двата амниотични сака, се препоръчва използването на техника с две пункции, за да се избегне ятрогенното моноамидиране.

Ембриоредукция при многоплодна бременност

Феталната редукция има за цел да намали проблемите, които поставя многоплодието, а *селективният фетоцид* цели да избегне оцеляването на плода с тежка малформация.

Феталната редукция подобрява цялостната прогноза за бременността като я превръща в двуплодна или едноплодна Според FIGO процедурата е показана при над три плода	Клас I	Ниво A
Фетална редукция е най-добре да се извърши между 11 и 16 г.с. <ul style="list-style-type: none">• технически по-просто е• може да се извърши инвазивно изследване, което да насочи кой от плодовете да бъде редуциран	Клас I	Ниво A

<ul style="list-style-type: none"> и болшинството от спонтанните аборти настъпват преди 10 г.с. 		
<p>Феталната редукция при бихориална двуплодна бременност При провеждане в 11-14+6 г.с. :</p> <ul style="list-style-type: none"> риск от спонтанен аборт в 12 г.с. - 5% риск от преждевременно раждане <33г.с. - 6% След 14+6 г.с. риск от спонтанен аборт в 20 г.с. -15% риск от преждевременно раждане <33г.с. - 20% 	Клас I	Ниво А
<p>Конвенционалният метод на редукция е интракардиално инжектиране на калиев хлорид</p>	Клас I	Ниво А
<p><i>Само при бихориалната триплодна бременност, метод на редукция на един от еднояйчните близнаци е чрез интрафетална лазер аблация/оклузия на пъпна връв до бихориални близнаци</i></p>	Клас I	Ниво А
<p>Фетална редукция при двуплодна бременност се предприема при дискордантност между двата фетуса по отношение на кариотип, структурен дефект или аномалия водеща до неврологично изоставане</p>	Клас I	Ниво А
<p>Благоприятно е да се извърши ранен селективен фетоцид при известни случаи, когато ехографската диагноза се поставя в първи триместър на бременността (като аненцефалията с развитие на хидрамнион и риск от предтерминно раждане)</p>	Клас I	Ниво А
<p>Няма достатъчно проучвания, които да определят най- подходящия момент за извършването му след диагностициране на малформацията на единия плод след 20 г.с.</p>	Клас IIб	Ниво В
<p>Фетоцид при монохориална бременност : първи триместър: интрафетална лазер аблация – риск от загуба на коблизнака се оценява до близио 50%. втори триместър: оклузия на пъпна връв – риск от спонтанен аборт 20%, риск от неврологично засягане до 10%.</p>	Клас IIб	Ниво В

Литературен обзор

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'ea 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, Vaitsi V, Assimakopoulou E, Tzeveleki F, Tsalikis T, Bontis JN. Comparison between 20G and 22G needle for second trimester amniocentesis in terms of technical aspects and short-term complications. *Prenat Diagn* 2009;29: 761 – 765.
7. Uludag S, Aydin Y, Ibrahimova F, Madazli R, Sen C. Comparison of complications in second trimester amniocentesis performed with 20G, 21G and 22G needles. *J Perinat Med* 2010;38: 597 – 600.
8. Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D'Alessio P, Carcioppolo O, Gentili P, Vizzone A. Transplacental amniocentesis: is it really a higher-risk procedure? *Prenat Diagn* 1994;14: 803 – 806.
9. Bombard AT, Powers JF, Carter S, Schwartz A, Nitowsky HM. Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172: 868 – 872.
10. Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76: 728 – 732.
11. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 607 – 615.
12. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287 – 1293.
13. Calda P, Brestak M. Amniocentesis vs standard syringe technique for amniocentesis: experience with 1219 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201: 593.
14. Nuss S, Brebaum D, Grond-Ginsbach C. Maternal cell contamination in amniotic fluid samples as a consequence of the sampling technique. *Hum Genet* 1994;93:121 – 124.
15. Hockstein S, Chen PX, Thangavelu M, Pergament E. Factors associated with maternal cell contamination in amniocentesis samples as evaluated by fluorescent in situ hybridization. *Obstet Gynecol* 1998;92: 551 – 556.
16. Welch RA, Salem-Elgharib S, Wiktor AE, Van Dyke DL, Blessed WB. Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194: 189 – 191.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007;110: 1459 – 1467.
18. Johnson JM, Wilson RD, Winsor EJ, Singer J, Dansereau J, Kalousek DK. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis versus midtrimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1996;11: 85 – 93.

19. Wilson RD, Johnson J, Windrim R, Dansereau J, Singer J, Winsor EJ, Kalousek D. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997;12: 97 – 101.
20. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and 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. Kähler 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, Paraskevaïdis 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, Grüning K. Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992;340: 1237 – 1244.
 57. Alfirovic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3: CD003252.
 58. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Chorionic villus sampling and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283: 1175 – 1181.
 59. Sotiriadis A, Eleftheriades M, Chatzinikolaou F, Chatzistamatiou K, Assimakopoulou E, Chasiakos D. Fetal growth impairment after first-trimester chorionic villus sampling: a case – control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;29:1–5.
 60. Akolekar R, 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, Quarataro P. Clinical results and fetal biochemical data in 140 early second trimester diagnostic cordocenteses. *Acta Eur Fertil* 1987;18: 329 – 333.
 62. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Sep;209: 170 – 180.
 63. Nicolaidis P, Nicolini U, Fisk NM, Tannirandorn Y, Nasrat H, Rodeck CH. Fetal blood sampling from the intrahepatic vein for rapid karyotyping in the second and third trimesters. *Br J Radiol* 1991;64: 505 – 509.
 64. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul 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, Michalakis 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 J 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 mid-trimester 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, Pulu 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, Pulu G, Abuhumad A, Alfirevic Z, Bahado-Singh RO, Benacerraf BR, Berkowitz RL, Cetin I, Copel JA, Eik-Nes S, Frusca T, Galan HL, Guaschino S, Mahoney MJ, Marsal K, Malinger G, Marconi AM, Martinelli P, Moore TR, Papageorgiou AT, Platt LD, Rizzo N, Tabor A, Thilaganathan B, Timor-Tritsch IE, Todros T, Yagel S. Antibiotic prophylaxis before amniocentesis. *Prenat Diagn*2011;31: 1213 – 1214.
78. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, Raboni S, Nardelli GB. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat Diagn*2007;27: 956 – 959.
79. Mujzinovic F, Alfirevic Z. Technique modifications for reducing the risks from amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev*2012;8:CD008678.
80. Mujzinovic 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, Sánchez M A, Bello-Muñoz JC, Sagalá-Martínez J, Campos N, Carreras-Moratonas E, Cabero-Roura L. Amniocentesis and the risk of

- secondtrimester fetal loss in twin pregnancies: results from a prospective observationalstudy.J Matern Fetal Neonatal Med2013;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 ObstetGynecol2009;200: 257.e1 – 6.
 97. Agarwal K, Alfirovic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and geneticamniocentesis in twin pregnancies: a systematic review.Ultrasound Obstet Gynecol2012;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 andfirst-trimester chorionic villus sampling.Obstet Gynecol1993;82: 49 – 56.
 99. Simonazzi G, Curti A, Farina A, Pilu G, Bovicelli L, Rizzo N. Amniocentesis andchorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique?Am J Obstet Gynecol2010;202: 365.e1 – 5.
 100. Pergament E, Schulman JD, Copeland K, Fine B, Black SH, Ginsberg NA, Frederik-sen MC, Carpenter RJ. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiplegestations.Prenat Diagn1992;12: 377 – 384.
 101. Audibert F, Gagnon A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians andGynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian Collegeof Medical Geneticists. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twinpregnancies.J Obstet Gynaecol Can2011;33: 754 – 767.
 102. Kidd SA, Lancaster PA, Anderson JC, Boogert A, Fisher CC, Robertson R, WassDM. A cohort study of pregnancy outcome after amniocentesis in twin pregnancy.Paediatr Perinat Epidemiol1997;11: 200 – 213.1
 103. McFadyen I. The dangers of intra-amniotic methylene blue.Br J Obstet Gynaecol1992;99: 89 – 90.
 104. Weisz B, Rodeck C. Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies.PrenatDiagn2005;25: 751 – 758.
 105. Butwick AJ, Carvalho B. Anticoagulant and antithrombotic drugs in pregnancy:what are the anesthetic implications for labor and cesarean delivery?JPerinatol2011;31: 73 – 84.
 106. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG,Saad WA; Standards of Practice Committee, with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Endorsement. Consensus guide-lines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions.J Vasc Interv Radiol2012;23:727 – 736.

APPENDIX 1

Grades of recommendations and levels of evidence used in these guidelines

Classification of evidence levels :

1++/ High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with verylow risk of bias

1+ / Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with low risk of bias

1 - / Meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with high risk of bias

2++/ High-quality systematic reviews of case – control or cohort studies or high-quality case – control or cohort studies with very low risk of confounding, bias or chance and high probability that the relationship is causal

2+ / Well-conducted case – control or cohort studies with low risk of confounding, bias or chance and moderate probability that the relationship is causal

2 - / Case – control or cohort studies with high risk of confounding, bias or chance and significant risk that the relationship is not causal

3 / Non-analytical studies, e.g. case reports, case series

4 / Expert opinion

Grades of recommendations

A/ At least one meta-analysis, systematic review or randomized controlled trial rated as 1++ and applicable directly to the target population; or a systematic review of randomized controlled trials or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results

B/ Body of evidence including studies rated as 2++ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+

C/ Body of evidence including studies rated as 2+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++

D/ Evidence level 3 or 4; or evidence extrapolated from studies rated as 2+ Good practice point Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Книгопис:

1. (Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis.

Cochrane Database Syst Rev.
2003;(3):CD003252)

Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C,
D'_Antonio F

2. Ultrasound Obstet Gynecol.2015
Jan;45(1):16-26.

Procedure-related risk of miscarriage
following amniocentesis and chorionic villus
sampling:a systematic review and meta-
analysis.