

УДК 618.2-07:575

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD56573>

Современное значение неинвазивного пренатального исследования внеклеточной ДНК плода в крови матери и перспективы его применения в системе массового скрининга беременных в Российской Федерации

© Е.А. Калашникова^{1, 5}, А.С. Глотов², Е.Н. Андреева^{1, 5}, И.Ю. Барков³, Г.Ю. Бобровник^{4, 5}, Е.В. Дубровина^{4, 5}, Л.А. Жученко^{1, 5}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;

² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия;

⁴ Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

⁵ Ассоциация специалистов медицины плода «Национальное общество пренатальной медицины», Москва, Россия

В обзоре проведен анализ применения в разных странах мира неинвазивного пренатального скринингового тестирования хромосомных аномалий по внеклеточной ДНК плода в крови матери. Обсуждены диагностические возможности метода, его ограничения, модели применения и этические вопросы, связанные с его использованием. Приведены данные по дискордантным результатам. Представлены преимущества полногеномного варианта анализа внеклеточной ДНК плода и проблемы, связанные с его применением при массовом скрининге. На основе результатов массового комбинированного раннего пренатального скрининга в четырех субъектах Российской Федерации, достигнутых к 2019 г., предложена контингентная модель внедрения данного метода на наиболее частые трисомии (по хромосомам 21, 18 и 13) в систему пренатальной диагностики в России в качестве дополнительного скрининга в группе среднего риска (при отсечках от 1 : 100 до 1 : 500 либо от 1 : 100 до 1 : 1000), сформированной в субъектах по результатам раннего пренатального скрининга. Сформулированы основные требования к внедрению контингентной модели в субъектах Российской Федерации.

Ключевые слова: неинвазивный пренатальный скрининг; неинвазивное пренатальное тестирование; внеклеточная ДНК плода; хромосомные аномалии; ранний пренатальный комбинированный скрининг.

Как цитировать:

Калашникова Е.А., Глотов А.С., Андреева Е.Н., Барков И.Ю., Бобровник Г.Ю., Дубровина Е.В., Жученко Л.А. Современное значение неинвазивного пренатального исследования внеклеточной ДНК плода в крови матери и перспективы его применения в системе массового скрининга беременных в Российской Федерации // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 1. С. 19–50. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD56573>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD56573>

Current relevance of non-invasive prenatal study of cell-free fetal DNA in the mother's blood and prospects for its application in mass screening of pregnant women in the Russian Federation

© Elena A. Kalashnikova^{1, 5}, Andrey S. Glotov², Elena N. Andreyeva^{1, 5}, Ilya Yu. Barkov³, Galina Yu. Bobrovnik^{4, 5}, Elena V. Dubrovina^{4, 5}, Lyudmila A. Zhuchenko^{1, 5}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

³ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia;

⁴ The Family Planning and Reproduction Center of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia;

⁵ Fetal Medicine Association "National Society of Prenatal Medicine," Moscow, Russia

This review article offers an analysis of application of cell-free fetal DNA non-invasive prenatal screening test for chromosome abnormalities in the mother's blood in different countries. The diagnostic capacities of the method, its limitations, execution models and ethical aspects pertinent to its application are discussed. The data for the discordant results is shown and analyzed. The advantages of the genome-wide variant of cell-free fetal DNA analysis and the problems concerning its application in the mass screening are described. The main suggestion is to implement the contingent cell-free fetal DNA testing model for the common trisomies (for the chromosomes 21, 18 and 13) into the prenatal diagnostic screening programs in the Russian Federation. This novel model is based on the results of the mass combined first trimester prenatal screening in four federal subjects of the country completed by 2019 and is offered as an additional screening in the mid-level risk group (with cut-off from 1 : 100 to 1 : 500 or from 1 : 100 to 1 : 1000) defined according to the first trimester prenatal screening results. The basic requirements for the implementation of the contingent model in the Russian Federation are stated.

Keywords: non-invasive prenatal screening; non-invasive prenatal test; cell-free fetal DNA; chromosomal abnormalities; early prenatal combined screening.

To cite this article:

Kalashnikova EA, Glotov AS, Andreyeva EN, Barkov IYu, Bobrovnik GYu, Dubrovina EV, Zhuchenko LA. Current relevance of non-invasive prenatal study of cell-free fetal DNA in the mother's blood and prospects for its application in mass screening of pregnant women in the Russian Federation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(1):19–50. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD56573>

Received: 27.12.2020

Accepted: 19.01.2021

Published: 22.02.2021

Коллектив авторов посвящает свой труд основателю отечественной пренатальной диагностики, учителю, коллеге и соратнику, члену-корреспонденту РАН, профессору, д-ру мед. наук Владиславу Сергеевичу Баранову в честь его юбилея

ВВЕДЕНИЕ

В разделе врожденных и наследственных болезней человека особое место занимают хромосомные аномалии (ХА) в силу их частоты и преимущественно спонтанного характера возникновения. Реализуясь в основном как ошибка в процессе гаметогенеза и раннего эмбриогенеза, данная группа патологических состояний занимает важное место среди причин заболеваемости и смертности, влияя на показатели общественного здоровья.

В структуре хромосомной патологии человека 45 % случаев относятся к анеуплоидиям половых хромосом, а 25 % приходится на группу аутосомных трисомий, самыми частыми из которых являются трисомии по хромосомам 21, 18, 13 (Тр21, Тр18, Тр13). Отсутствие эффективных и безопасных для клинической практики генетических методов коррекции наследственной патологии определяет необходимость совершенствования существующих и поиск новых методов пренатального тестирования в качестве основной стратегии массовой профилактики хромосомных болезней.

Наиболее успешной и востребованной является разработанная Фондом медицины плода (FMF, руководитель — проф. К. Николаидес, Лондон) методология комбинированного раннего пренатального скрининга (РПС) с проведением ультразвукового исследования (УЗИ) специально подготовленными и лицензированными специалистами, исследованием сывороточных маркеров материнской крови и расчетом индивидуального риска ХА на сроках 11–14 недель беременности. При расчете риска учитывают базовый риск (возраст матери и срок беременности) и коэффициенты отношения правдоподобия значимых факторов: ряд показателей анамнеза и статуса матери, ультразвуковые и сывороточные маркеры [свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина (св. β -ХГЧ) и ассоциированный с беременностью плазменный белок А (РАРР-А)] [1]. В систематическом Кокрановском обзоре проанализированы данные комбинированного пренатального скрининга на синдром Дауна (Тр21) в I триместре беременности по приведенному алгоритму. Обзор включал 152 публикации в течение 31 года (1 604 040 результатов скрининга 8454 случаев Тр21) и продемонстрировал чувствительность скрининга более 90 % при 3–5 % ложноположительных результатов. Эффект данной модели скрининга проявился также в резком снижении величины группы высокого риска ХА и числа инвазивных процедур, основанных ранее в большинстве своем на материнском возрасте и показателях сывороточных маркеров [2].

Модель комбинированного скрининга I триместра беременности была успешно апробирована в лаборато-

рии пренатальной диагностики наследственных болезней ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», что позволило в 2006 г. рекомендовать данную технологию в Санкт-Петербурге для снижения частоты рождения детей с синдромом Дауна и к 2011 г. достичь 70–80 % частоты выявления Тр21 в группе беременных в возрасте 35 лет и старше [3].

В России широкое применение РПС по международному стандарту было инициировано Минздравсоцразвития России в 2009 г. с поэтапным внедрением нового алгоритма в субъектах страны в период с 2010 по 2014 г. На совместном заседании совета при Президенте Российской Федерации по реализации приоритетных национальных проектов и демографической политике и межведомственной рабочей группы по приоритетному национальному проекту «Здоровье» и демографической политике 17 февраля 2010 г. было предложено поддерживать формирование новой системы пренатальной диагностики в стране. Для унифицированной междисциплинарной подготовки организаторов здравоохранения, акушеров-гинекологов, генетиков, специалистов ультразвуковой диагностики по инициативе Минздрава России в 2011 г. в структуре Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России в качестве образовательной платформы пренатального скрининга при кафедре медицинской генетики был организован курс «Пренатальная диагностика» (Приказ № 63 от 22.04.2011 ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), в 2018 г. выделенный в самостоятельное подразделение педиатрического факультета.

На сегодняшний день в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам России медицинской помощи в I триместре беременности проводится массовый пренатальный скрининг с последующим программным расчетом риска ХА и подтверждающей (инвазивной) диагностикой в группе высокого риска. Унифицированное для всех субъектов программное обеспечение «Астрайя», обеспечивающее не только расчет риска ХА, но и хранение результатов скрининга, позволяет проводить цифровой аудит и оценку качества реализации всех мероприятий РПС в регионах. С 2014 г. по поручению Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России аудит осуществляет ФГБОУ ДПО РМАНПО.

К 2019 г. охват РПС в России составил более 80 % вставших на учет по беременности женщин при средней величине группы высокого риска ХА около 2 % (граница группы высокого риска $\geq 1 : 100$). Частота обнаружения частых ХА (на примере Тр21) повысилась до 84 % в сравнении с 30 % в 2007 г. и с 12 % в 2004 г. Эффективность пренатального кариотипирования при подтверждающей

инвазивной диагностике в группе высокого риска достигла 30 % по сравнению с 5–6 % в период 2000–2009 гг. [4].

В то же время продолжают исследования по разработке и использованию новых технологий с целью повышения эффективности пренатального выявления ХА. В последние годы пристальное внимание уделяется активно развивающейся технологии неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ), основанной на анализе свободной (внеклеточной) ДНК плода (вкДНК), флотирующей в крови беременной. Менее чем за десять лет пренатальное тестирование внеклеточной ДНК для определения генетической патологии плода прошло путь от единичных работ, показывающих принцип исследований, до предложений по глобальной трансформации пренатальной медицины [5]. По состоянию на конец 2017 г. в общей сложности от 4 до 6 млн беременных прошли анализ вкДНК в плазме на наличие анеуплоидии у плода [6].

История неинвазивного пренатального тестирования

Во многом распространенность НИПТ обусловлена фантастическим прогрессом технологии секвенирования ДНК за последние 15 лет. Стоимость исследования при сохранении (в некоторых случаях — улучшении) качества анализа снизилась в миллионы раз — себестоимость секвенирования генома человека приблизилась к 100\$ и сократилось время анализа до нескольких дней. Естественным итогом такого прогресса стала разработка неинвазивного тестирования хромосомных, а в настоящее время — микроделеционных и некоторых генных мутаций у плода, основанная на анализе микроколичеств свободной ДНК плода в крови беременной. Такая ДНК появляется в крови с 5-й недели беременности, а после 9–10 нед. ее количество уже достаточно для проведения НИПТ. Фетальный компонент вкДНК в крови матери происходит главным образом из клеток цитотрофобласта [7], кариотип которых анализируется при инвазивном цитогенетическом исследовании так называемых прямых препаратов (или кратковременных культур) ворсин хориона [8].

Первые результаты по фетальной вкДНК в крови беременных были получены российским ученым В.И. Казаковым и китайским ученым Денисом Ло [9, 10]. В 2008 г. Ло впервые показал возможность использования технологии «геномного секвенирования нового поколения» (next generation sequencing, NGS) для НИПТ, после чего в разработку технологии включились многие компании. Вскоре подход был радикально усовершенствован и стал активно применяться рядом ведущих центров молекулярной диагностики США. Уже в ноябре 2011 г. метод получил официальную поддержку Международной ассоциации по пренатальной диагностике (США) и стал широко использоваться вначале для пренатального

скрининга болезни Дауна, а затем для выявления частых трисомий по другим аутосомам (18, 13) и нарушений числа половых хромосом [11]. После доработки, в основном за счет увеличения числа прочтений генома (ридов), метод нашел применение и в диагностике хромосомных перестроек, прежде всего «делеционных синдромов» — синдрома делеции короткого плеча хромосомы 4 (4p-, синдрома Вольфа – Хиршхорна), синдрома делеции короткого плеча хромосомы 5 (5p-, синдрома кошачьего крика) и др.

Неинвазивный пренатальный тест уже широко распространен в США, странах Западной Европы и Китае. В России данная технология появилась относительно недавно. Первый российский аналог зарубежных технологий создала в 2014 г. компания «Геноаналитика», затем свой вариант предложило ФГБНУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ [12]. В 2018 г. оригинальный вариант был разработан в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» [13]. Другие частные компании и государственные научные центры своих разработок пока не представили.

Сегодня в России проводится около 30–40 тыс. тестов посредством НИПТ в год и в основном в частных центрах и клиниках, которые, за исключением двух государственных и пяти-шести частных центров, отправляют образцы крови беременных за рубеж (до 50 % всех тестов) и не несут при этом никакой ответственности за качество диагностики и интерпретацию результатов.

Неинвазивное пренатальное исследование представляет собой технологически сложный и затратный по времени процесс, включающий такие этапы, как взятие образца крови у пациента и получение плазмы, выделение ДНК и пробоподготовка, секвенирование (или другой способ определения анеуплоидии), биоинформатический анализ, подготовка заключения. Данный тест не может проводить любая ПЦР-лаборатория. Для его выполнения нужны хорошо подготовленные специалисты не только по лабораторному делу, но и по биоинформатике, а также дорогостоящая техника и специальные условия. Несмотря на то что для проведения всех этапов НИПТ в лаборатории необходимо не более 2,5–3 дней, реальный срок выполнения анализа составляет 5–14 дней [14].

Основные варианты неинвазивного скрининга по внеклеточной ДНК

По нашему мнению, следует разграничивать понятия неинвазивного пренатального скрининга (НИПС) как технологии массового пренатального обследования беременных для обнаружения ХА (и других возможных генетических дефектов) у плода, и НИПТ как теста. НИПС — скрининг хромосомных и генных мутаций по внеклеточной ДНК плода — проводят с использованием разных вариантов НИПТ. Первый

вариант — полногеномный. Для реализации данного теста используют технологию полногеномного массового параллельного секвенирования ДНК: проводят секвенирование генома образца, содержащего ДНК матери и плода, с низким покрытием (0,3–0,5X), рассчитывают соотношение копий фрагментов ДНК различных хромосом плода к таковым у матери. Данный тест позволяет выявить анеуплоидию по всем хромосомам, а также исключить некоторые микроделеционные синдромы. Его основным преимуществом по сравнению с другими вариантами теста является то, что он охватывает до 98 % всех ХА.

Второй вариант теста — таргетный, который может быть реализован как с помощью технологии NGS (с высоким покрытием — 200–1000X), так и с помощью других — например, микрочипов, полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (цифровая ПЦР), технологии «клящегося кольца» и др. [15]. В рамках данного теста выявляют определенные анеуплоидии и соответствующие им синдромы: Тр21 (синдром Дауна), Тр18 (синдром Эдвардса), Тр13 (синдром Патау), моносомии X (синдром Шерешевского – Тернера), синдром Кляйнфельтера и некоторые другие. Преимущество теста заключается в более высокой специфичности, но при таком варианте определяется не более 80–85 % всех ХА плода. Еще более скромными характеристиками обладают тесты на три основные трисомии, не говоря о тестировании только на болезнь Дауна. Полагаем, что последний вариант НИПТ не только неэффективен с диагностической точки зрения (позволяет определить не более 65 % всех аномальных плодов), но и фактически вводит пациентку в заблуждение, заведомо искажая суть скрининга хромосомных мутаций.

Значение определения фетальной фракции. Биоинформатика

Важным критерием качества НИПТ является определение так называемой фетальной фракции (ФФ) — доли ДНК плода среди всей вкДНК материнской крови. Фетальная фракция появляется в крови матери уже с 4 недель беременности, надежно определяется с 7–8 нед., а в 9–10 нед. ее уровень достаточен для точной детекции ХА. Определяют величину ФФ разными методами: ПЦР в реальном времени, сравнением паттернов метилирования, биоинформатическим анализом. Последний подход применяют чаще всего. В 1–6 % случаев не удается получить результат при первичном НИПТ из-за низкого уровня ФФ (<4 %). От качества определения ФФ зависит качество проведения НИПТ. Во-первых, только наличие ФФ свидетельствует о том, что тестируется образец крови беременной; во-вторых, определение ФФ служит критерием качества самого теста и дает клиницисту уверенность в интерпретации результата — достоверности результата скрининга [16].

Уверенность в результатах теста во многом зависит от методов биоинформатического анализа. Поскольку в рамках НИПТ используют разные платформы секвенирования (Illumina, Thermo Scientific, BGI), выполняют разные виды теста (полногеномный, таргетный) и тестирование проводят в разных популяциях, в клинической практике существует острая необходимость принятия тех решений, которые валидированы на результатах собственных контрольных и слепых образцах.

Задачами биоинформатики являются тщательная обработка (фильтрация) данных, множественный контроль качества (на контаминацию, на качество секвенирования и т. д.), фильтрация неспецифичных участков (определение пола плода). Специалисты применяют разные варианты определения ФФ для плодов мужского и женского пола, коррекцию выбросов и проверку соответствия образца контрольной выборке, что обеспечивает высокую чувствительность и специфичность, а также выявление мозаичных вариантов и других аномалий.

Чувствительность, специфичность неинвазивного пренатального тестирования

Предваряя обзор данных о применении НИПТ в мировой практике, необходимо отметить, что на сегодняшний день общепринято положение о НИПТ как скрининговом, а не диагностическом методе. Положительный результат теста позволяет отнести беременную к высокой группе риска по исследуемой ХА, но отнюдь не является окончательным диагнозом. Соответственно, отрицательный тест говорит о низком риске ХА, но полностью их не исключает.

Что касается терминологии, НИПТ (неинвазивное пренатальное тестирование) или НИПС (неинвазивный пренатальный скрининг), то, исходя из изложенного о скрининговом назначении данного теста, представляется логичным, что существенной разницы между этими определениями нет. В зарубежных рекомендациях [17] обычно используют термины «скрининговый тест по внеклеточной ДНК» либо НИПС, поскольку они однозначно определяют позиционирование данного теста в качестве скринингового, в то же время в научной, популярной литературе и Интернете большее распространение получил термин НИПТ. В дальнейшем будем использовать более привычный для русскоязычного читателя термин НИПТ.

Литературы с результатами НИПТ чрезвычайно много, поэтому целесообразно остановиться лишь на нескольких крупных метаанализах, в которых объединены и оценены данные по чувствительности и специфичности метода. Во всех метаанализах сделан вывод, что НИПТ с помощью анализа вкДНК в материнской плазме является высокоэффективным методом скрининга частых ХА — трисомий 21, 18 и 13 [18–21] как при одноплодной беременности, так и для близнецов [21, 22]. Тестирование

также применяют для скрининга аномалий половых хромосом плода и установления его пола (с недостаточными данными по валидации) [20, 23]. Метод НИПТ может быть успешно использован и для скрининга на наличие специфического набора субмикроскопических повторяющихся (не уникальных) микроделеций, ассоциированных с потенциально тяжелыми клиническими фенотипами [24, 25].

Частые трисомии

В табл. 1 представлены данные нескольких метаанализов по чувствительности и ложноположительным результатам НИПТ на основе исследования фетальной вкДНК. Дизайн метаанализов, критерии исключения работ и статистические методы обработки данных были разными.

Как видно из таблицы, анализ громадного пула печатных работ показывает, что НИПТ с использованием фетальной вкДНК обладает очень высокой чувствительностью для синдрома Дауна и несколько более низкой для синдромов Эдвардса и Патау при одноплодных беременно-

стях. В работах по близнецам эти показатели ниже [22]. В связи с низким процентом ложноположительных результатов специфичность НИПТ в подавляющем большинстве публикаций была высокой и колебалась в пределах 98–99,9 % (в таблице не приведено).

Gil и соавт. отмечают, что скрининг на трисомию 21 с помощью анализа фетальной вкДНК в материнской крови превосходит все другие традиционные методы скрининга с более высокой чувствительностью и более низким процентом ложноположительных результатов [18]. При этом эффективность скрининга для трисомий 18 и 13 и анеуплоидий по половым хромосомам значительно ниже, чем для трисомии 21.

В обновленном метаанализе [19], включающем дополнительные публикации и основанном на более строгих критериях включения (данные о клинической валидации нового метода либо о внедрении НИПТ в алгоритм скрининга анеуплоидий, в котором данные об исходе беременности были предоставлены более чем в 85 % исследуемой популяции), отмечено повышение

Таблица 1. Данные метаанализов по чувствительности и ложноположительным результатам неинвазивного пренатального тестирования на основе анализа фетальной внеклеточной ДНК

| Нозологические формы | Чувствительность, % | Ложноположительные результаты, % | Источники |
|---------------------------------------|---------------------|----------------------------------|--|
| Трисомия 21 | 99,2 | 0,09 | [18] (37 рецензированных публикаций за 2011–2015 гг.) |
| Трисомия 18 | 96,3 | 0,13 | |
| Трисомия 13 | 91,0 | 0,13 | |
| Моносомия X | 90,3 | 0,23 | |
| Анеуплоидии половых хромосом (другие) | 93,0 | 0,14 | |
| Трисомия 21 | 99,7 | 0,04 | [19] (35 из 7759 публикаций за 2011–2016 гг.) |
| Трисомия 18 | 97,9 | 0,04 | |
| Трисомия 13 | 99,0 | 0,04 | |
| Моносомия X | 95,8 | 0,14 | |
| Анеуплоидии половых хромосом (другие) | 100 | 0,004 | |
| Трисомия 21 | 99,3 | – | [21] (41 из 2012 публикаций за 2007–2015 гг.), объединенные расчеты |
| Трисомия 18 | 97,4 | – | |
| Трисомия 13 | 97,4 | – | |
| Трисомия 21 | 95,9 | 0,09 | [21] Расчеты для безвыборочной акушерской популяции на 100 000 беременностей |
| Трисомия 18 | 86,5 | 0,15 | |
| Трисомия 13 | 77,5 | 0,04 | |
| Трисомия 21 | 97 | 0,03 | [21] Расчеты для популяции высокого риска на 10 000 беременностей |
| Трисомия 18 | 93 | 0,03 | |
| Трисомия 13 | 95 | 0,007 | |
| Трисомия 21 | 99,4 | | [20] (117 из 4433 публикаций за 1997–2015 гг.) |
| Трисомия 18 | 97,7 | | |
| Трисомия 13 | 90,6 | | |
| Моносомия хромосомы X | 92,9 | | |
| Трисомия 21 | 98,2 | 0,05 | [22] (8 публикаций за 2011–2016 гг.) Данные по многоплодным беременностям (двойням) |
| Трисомия 18 | 88,9 | 0 | |
| Трисомия 13 | 66,7 | 0,20 | |

чувствительности выявления частых ХА и значительное снижение числа ЛПР. Количество зарегистрированных случаев анеуплоидий половых хромосом было слишком мало для точной оценки эффективности скрининга.

В метаанализе работ применения НИПТ в общей (безвыборочной) акушерской популяции показатели чувствительности для I триместра беременности существенно ниже [21].

Большое значение в скрининге, особенно для редких заболеваний, к которым относятся ХА, имеет показатель положительной прогностической значимости (positive predictive value, ППЗ), или прогностическое значение (ценность), положительного результата как вероятность наличия заболевания при положительном результате теста. Тейлор – Филипс и соавт. рассчитали обобщенные значения ППЗ для НИПТ частых трисомий. Они оказались различными и для безвыборочной акушерской популяции и для популяции беременных высокого риска составили: для Tr21 — 82 и 91 %, для Tr18 — 37 и 84 % и для Tr13 — 49 и 87 % соответственно [21]. Маки и соавт. отметили, что не представили значения ППЗ в своем метаанализе из-за различий в распространенности заболеваний среди включенных в исследование популяций [20]. Более низкие значения ППЗ для общей популяции приведены в более поздних или проспективных исследованиях, например, для Tr13 — 53 % [26], для Tr13 — 33 % и Tr18 — 77 % [27].

Анеуплоидии половых хромосом

В обзоре Chitty и соавт. [28] представлены данные НИПТ по половым хромосомам. Сообщается о значительных колебаниях чувствительности (от 50 до 100 %) для 45,X, 47,XXX, 47,XXY и 47,XYY, но, в связи с тем что отрицательные случаи не кариотипируются после рождения, истинная чувствительность остается неизвестной [19, 29, 30]. Доля ложноположительных результатов для дисбаланса половых хромосом тоже различна в разных исследованиях и составляет 0,12–1,1 %, а ППЗ — от 9 до 40 % для 45,X и от 7 до 90 % для других aberrаций половых хромосом [23, 28, 31].

Неинвазивное пренатальное тестирование как скрининг

Успешное коммерческое продвижение и большая популярность НИПТ в последние годы среди пациентов и врачей — акушеров-гинекологов породили долгие и жаркие профессиональные споры о месте НИПТ в пренатальной диагностике и предоставили возможность постановки диагноза на основании его результатов. Как уже указывалось, в настоящее время дискуссия фактически закончилась согласием с тем, что анализ фетальной вДНК на ХА является скрининговым, а не диагностическим методом.

Во-первых, невозможно игнорировать выводы отдельных исследований и метаанализов о предвзятой

подаче материала во многих опубликованных работах, доказывающих высокую и даже уникальную диагностическую ценность НИПТ. Так, Маки и соавт. не смогли оценить соответствие некоторых представленных в литературе данных критериям качества, так как в большинстве работ об этом сообщалось неотчетливо. Они подчеркивают, что ложноположительные и ложноотрицательные результаты и данные без ответа (неудачное тестирование) плохо представлены в большей части проанализированных статей. В 84 из 117 исследований авторы рассматривали безвыборочную акушерскую популяцию, в то время как в 28 из 117 исследований беременные были произвольно набраны из групп высокого риска ХА плода [20]. Тейлор – Филипс и соавт. отметили, что математическая оценка качества работ в метаанализе позволила выявить высокий риск субъективности во включенных исследованиях, а полученные графики указывали на признаки предвзятости публикаций. Чувствительность НИПТ была ниже в исследованиях в общей (безвыборочной) акушерской популяции, а также в I триместре беременности и в когортных исследованиях с проспективным сбором анамнезов. Сделан вывод, что результаты этих исследований следует интерпретировать с осторожностью [21].

Gil и соавт. [19] отметили, что большинство отобранных исследований были классифицированы как имеющие высокий риск предвзятости, поскольку: 1) не было явно декларировано, как отбирались образцы — последовательно или случайно; 2) в некоторых исследованиях не было прямо заявлено, что результат НИПТ был получен без предварительного знания кариотипа плода или исхода беременности; 3) исследования с предположениями об отсутствии ХА по половым хромосомам на основании клинического обследования новорожденных, а не кариотипирования в большинстве случаев не могут учитываться, так как новорожденные с анеуплоидиями половых хромосом, в отличие от ситуаций с трисомиями 21, 18 и 13, часто фенотипически нормальны; 4) в большинстве работ либо были представлены не все исходы беременностей, либо методы определения исходов не были одинаковы во всех случаях.

В систематическом обзоре Кокрановской библиотеки канадские авторы [32] выявили сходство результатов метаанализов по чувствительности и специфичности НИПТ, но подчеркнули, что суммарная чувствительность, специфичность и ассоциированные прогностические значения анализа не могут быть использованы в качестве доказательства, что конкретный образец пациента будет точно иметь патологию при положительном или не иметь таковой при отрицательном результате. Важно, чтобы перед клиническим внедрением лабораторно разработанного НИПТ метод был полностью валидирован в соответствии с признанными клиническими лабораторными методами молекулярной диагностики. Авторы отметили в целом плохое методологическое

качество исследований с высоким риском предвзятости, особенно в плане отбора пациентов, описания исследования, сроков учета и подтверждения результатов.

Во-вторых, и это одна из главных причин, по которым НИПТ признается лишь скрининговым методом, — наличие дискордантных результатов при сравнении с кариотипом плода или новорожденного.

ДИСКОРДАНТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее распространенными причинами ложноположительных и ложноотрицательных результатов, приводимыми во многих исследованиях, были: подтвержденная или предполагаемая низкая ФФ; подтвержденный хромосомный мозаицизм плода или матери; материнские варианты количества копий участков ДНК (CNV); технический и человеческий фактор. В значительном числе случаев причину установить не удалось.

Hartwig и соавт. опубликовали систематический обзор литературы с включением 22 работ за период 2013–2016 гг. с детальным описанием ложноположительных и ложноотрицательных результатов НИПТ для аутомных анеуплоидий [33]. Собрано и проанализировано 206 случаев несовпадения результатов НИПТ и кариотипа плода или новорожденного. Из 206 случаев 182 (88 %) оказались ложноположительными, 24 (12 %) — ложноотрицательными. Причины несоответствия НИПТ кариотипу плода следующие: биологические, технические (человеческий фактор, техника и реагенты, биоинформатика), неизвестные. Из них биологические

встречаются наиболее часто. К ним относят: ограниченный плацентой мозаицизм, материнский мозаицизм и химеризм, «исчезающий» близнец, материнские CNV, онкологические заболевания матери (рис. 1).

Российские данные по дискордантным результатам иллюстрирует анализ данных НИПТ пациенток Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы (ЦПСИР ДЗ г. Москвы) за 2017–2019 гг. (тесты: Panorama, Prenetix, Verasity, Veragene; лаборатории: «Геномед», Genetiko, «Геноаналитика», Natera, NIPD Genetics, Medicalgenomics). Проанализировано 120 случаев несовпадения положительных результатов НИПТ по пяти хромосомам (Tr21, 18, 13, половые хромосомы) и кариотипу плода при последующей инвазивной диагностике с хромосомным анализом преимущественно клеток амниотической жидкости. Из 120 случаев 15 (12,5 %) оказались ложноположительными (табл. 2). Проведен также расчет ППЗ, которое сильно варьировало в зависимости от хромосомной аномалии, что важно для послетестового консультирования. Ложноотрицательные результаты отследить не удалось вследствие отсутствия данных по исходам беременностей у женщин без высокого риска по НИПТ.

Биологические причины несоответствия результатов вкДНК и кариотипов плода проанализированы в работе Wilkins-Haug и соавт., которые исследовали образцы матери, новорожденного и плаценты с помощью цифровой капельной ПЦР. Среди причин указаны: трансплантация почки, «исчезающий» близнец, онкологическое заболевание, случаи ограниченного плацентарного и истинного фетального мозаицизма. Выводы работы:

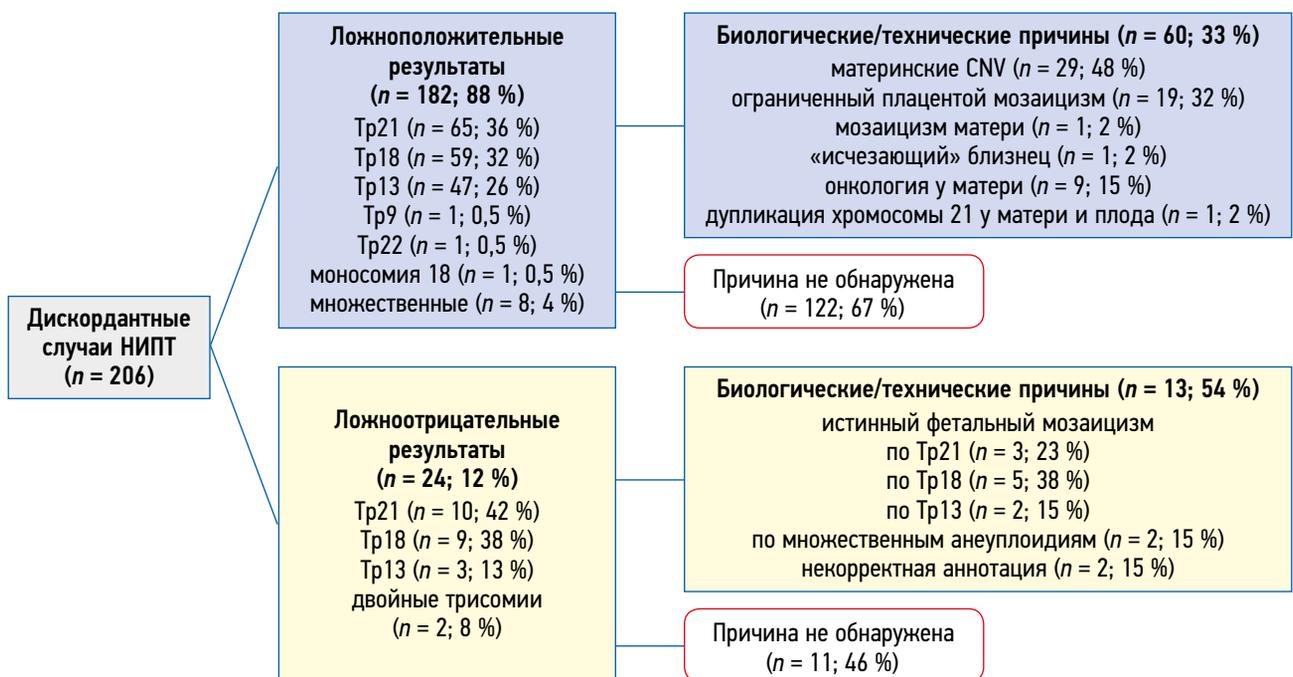


Рис. 1. Дискордантные результаты неинвазивного пренатального тестирования (цит. по: [33]). НИПТ — неинвазивное пренатальное тестирование; CNV — варианты количества копий участков ДНК; Tr21, 18, 13, 9, 22 — трисомии по хромосомам 21, 18, 13, 9 и 22 соответственно

Таблица 2. Дискордантные результаты неинвазивного пренатального тестирования и кариотипа плода по данным ГБУЗ г. Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы» за 2017–2019 гг.

| Нозологические формы хромосомных аномалий | Количество случаев несовпадений положительных результатов НИПТ | ППЗ, % |
|--|--|----------|
| Тр21 | 4/89 (4,5 %) | 96 |
| Тр18 | 2/11 (18 %) | 82 |
| Тр13 | 2/5 (40 %) | 60 |
| Анеуплоидии по половым хромосомам, в том числе по моносомии X-хромосомы | 7/15 (46,7 %) 6/8 (75 %) | 53 25 |
| Всего | 15/120 (12,5 %) | 88 |

Примечание. НИПТ — неинвазивное пренатальное тестирование; ППЗ — прогностическое значение (ценность) положительного результата; Тр21, Тр18, Тр13 — трисомии по хромосомам 21, 18 и 13 соответственно.

предполагаемые биологические причины для дискордантного НИПТ по вкДНК могут быть выявлены более чем в половине случаев, в том числе при исследовании биобразцов и изучении клинического анамнеза матери [34].

Проблемой плацентарного хромосомного мозаицизма подробно занимались итальянские цитогенетики [35–38]. В работе Malvestiti и соавт. представлены результаты исследования 60 347 образцов кариотипов ворсин хориона (ВХ) за 14 лет работы. Для каждого биопсийного образца анализировали оба слоя плаценты (цитотрофобласт — «прямой» анализ или с суточным культивированием и мезенхимные клетки — в условиях длительной культуры). Выявлено 1317 случаев мозаицизма ВХ (2,18 %). В этих случаях проводили последующий амниоцентез (из 1317 случаев мозаицизма анализ кариотипа амниоцитов удалось провести в 1001 случае). Частота истинного фетального мозаицизма среди 1001 мозаичного образца составила 13 %, ограниченного плацентой — 87 %, однородительской дисомии — 2,1 %. Частота ограниченного плацентой мозаицизма зависела от типа ХА. Она реже встречалась для Тр21 (2 %) и Тр18 (4 %), чаще — для Тр13 (22 %) и моносомии X (59 %). С учетом этих данных авторы сформулировали ряд рекомендаций к методу инвазивной диагностики после положительного НИПТ. Так, для случаев с Тр21 и Тр18 рекомендовано проведение биопсии ВХ (с 2–4 % шансом обнаружения ограниченного плацентой мозаицизма), тогда как для Тр13 и моносомии X, если нет признаков патологии при УЗИ, — амниоцентез для определения истинного кариотипа плода [38].

Особенно часто дискордантные результаты наблюдаются для половых хромосом [35, 36, 38]. В обзоре Chitty и соавт. [28] указаны причины несогласованных результатов НИПТ по половым хромосомам: ограниченный плацентарный и истинный фетальный мозаицизм по половым хромосомам; материнские аномалии половых хромосом (по числу и структуре); экспоненциальная потеря X-хромосомы с увеличением материнского возраста. Все эти факторы, по мнению авторов, обуславливают ложноположительные результаты скрининга по вкДНК и повышают число ненужных инвазий.

Довольно распространенной причиной ложноположительных результатов по моносомии X-хромосомы при НИПТ служат материнские анеуплоидии. В случае если анеуплоидными являются все клетки матери, то различить материнские анеуплоидии с вовлечением X-хромосомы от плодовых не сложно из-за выявляемого при исследовании внеклеточной ДНК плазмы крови аномально высокого числа фрагментов X-хромосомы. Однако зачастую моносомии по X-хромосоме наблюдаются у матери в мозаичной форме, в таких случаях выявляемые при проведении неинвазивного исследования анеуплоидии материнского происхождения могут быть неотличимы от анеуплоидий плодового происхождения. Повышения точности исследования можно достичь с помощью применения алгоритма дополнительного анализа в том случае, если по данным НИПТ обнаружен высокий риск анеуплоидии по X-хромосоме. Данный алгоритм основан на несовпадении в распределении длин плодовой и материнской ДНК, которые отличаются между собой, — фрагменты ДНК плодового происхождения обычно короче, чем материнские. При отборе для анализа фрагментов ДНК меньшей длины, при анеуплоидии плодового происхождения «эффективная» доля плодовой ДНК возрастает, если же анеуплоидия в исследуемом образце материнского происхождения, доля плодовой ДНК остается неизменной. Дополнительный этап анализа позволяет выявить случаи, когда результаты ДНК-скрининга обусловлены особенностями кариотипа матери, и значительно увеличить положительное предсказательное значение исследования [39].

Редкие хромосомные аномалии, крупные частичные хромосомные аномалии, микроделеции/микродупликации. «За» и «против» полногеномного неинвазивного пренатального тестирования

Ретроспективный анализ большого набора рекомендаций, ряд фундаментальных и клинических исследований по применению НИПТ позволили предположить, что это тестирование может быть распространено

на широкий спектр других ХА, помимо наиболее частых трисомий, что и было сделано с внедрением в практику полногеномного НИПТ (пгНИПТ).

Указанный спектр ХА включает несбалансированные хромосомные перестройки, редкие аутомсомные трисомии (рАТ), сверхчисленные маркерные хромосомы, а также микроделеции и микродупликации. Каждая из этих аномалий встречается редко, но в совокупности они являются относительно распространенными, особенно в пренатальных диагностических образцах [40]. Эти аномалии клинически могут проявляться спонтанной потерей плода, пороками развития плода или осложнением беременности.

Клиническая значимость таких результатов составляет предмет научных дискуссий, и общепризнанные рекомендации по наблюдению за пациентами с высоким риском по «редким» ХА отсутствуют. В то время как одни авторы утверждают, что редкие аутомсомные анеуплоидии могут свидетельствовать о повышенном риске фетоплацентарных заболеваний и быть полезными для ведения беременности, другие считают, что исходы беременности при повышенном риске редких аутомсомных трисомий не так неблагоприятны, как ожидалось. Тем не менее существуют данные, что в ряде случаев только результаты пгНИПТ позволили пренатально выявить риск генетической патологии. В качестве примера можно привести случай определения риска синдрома Прадера – Вилли, который был в дальнейшем подтвержден с помощью инвазивной пренатальной диагностики. В данном случае у пациентки по результатам пгНИПТ на 13 неделях беременности был установлен высокий риск трисомии по хромосоме 15 при наличии низкого риска по частым анеуплоидиям. По результатам пренатальной диагностики выявлены мозаицизм по хромосоме 15 в плаценте и наличие однородительской дисомии по этой хромосоме у самого плода, которая наблюдалась при нормальном кариотипе при стандартном цитогенетическом исследовании [41]. В качестве другого примера можно привести случай, когда по результатам скрининга по вкДНК обнаружены хромосомные нарушения у плода по хромосомам 4 и 12, что невозможно сделать при неинвазивном скрининге только на частые анеуплоидии. При проведении кариотипирования у матери выявлена сбалансированная транслокация с вовлечением хромосом 4 и 12, которая и была причиной несбалансированного кариотипа у плода [42].

Однако многие обнаруживаемые при пгНИПТ ХА могут быть клинически незначимыми, поскольку аномальная клеточная линия может быть ограничена плацентой, присутствовать с незначительной частотой в тканях плода или у фенотипически нормального родителя, либо цитогенетическая перестройка не вызывает дисбаланса генов, существенно влияющего на фенотип плода или ребенка. Кроме того, выявление редких цитогенетических аномалий, ограниченных плацентой, часто

связано со сложным генетическим консультированием, дополнительными последующими инвазивными исследованиями и неопределенным исходом беременности [36]. В связи с этим клиническая целесообразность проведения пгНИПТ для выявления всех дополнительных хромосомных дисбалансов представляется дискуссионной [43–45].

F.R. Benn и P. Grati [46], основываясь на предположении, что пгНИПТ полностью эквивалентно кариотипированию цитотрофобласта (при допущении отсутствия ложноположительных или ложноотрицательных случаев), рассмотрели совокупность редких ХА, обнаруженных при стандартном кариотипировании образцов ВХ. Авторы попытались составить прогноз необходимых дополнительных исследований матери и плода, проблем клинической интерпретации и консультирования, которые могут возникнуть при выявлении редких ХА при пгНИПТ. Были объединены ранее опубликованные цитогенетические результаты 41 782 анализов образцов ВХ, выполненных в одной лаборатории (лаборатория Тома, Варезе, Италия) у женщин в I триместре беременности с перекрывающимся набором из 45 867 образцов ВХ из той же лаборатории, в которых был задокументирован хромосомный мозаицизм в цитотрофобласте и/или мезенхиме и подтвержденный в амниотической жидкости [38, 47]. Рассмотрели только те цитогенетически видимые аномалии, которые не были включены в текущие стандартные протоколы НИПТ (то есть исключая трисомии 21, 18 и 13 и анеуплоидии половых хромосом).

Дополнительная частота обнаружения редких ХА составила 0,8 %, включая приблизительно 0,5 % случаев с рАТ и 0,3 % случаев с сегментарной анеуплоидией. По прогнозу приблизительно 0,1 % случаев были бы связаны с ранней потерей плода из-за немозаичной рАТ. Из остальных 0,7 % случаев, при которых необходим амниоцентез, лишь около 0,06 % были бы обусловлены однозначным диагнозом аномалий развития плода (немозаичные несбалансированные хромосомные перестройки или клинически значимые однородительские дисомии). Все остальные случаи были бы вызваны мозаичной ХА с сильно варьирующим риском развития пороков либо связаны с неподтвержденным результатом, который все равно включал бы некоторую степень остаточного риска, даже после проведения амниоцентеза [46].

Хромосомный мозаицизм, как основная причина неопределенности, является распространенной находкой при цитогенетическом анализе после биопсии хориона и широко признается весьма проблематичным с точки зрения генетического консультирования. Так, например, получены данные о вариабельности кариотипа биоптатов из разных участков плаценты [48, 49]. Следует учитывать, что при НИПТ анализируют совокупность фрагментов ДНК множества апоптозных клеток трофобласта в материнской крови, тогда как при цитогенетическом анализе

трофобласта исследуют кариотип клеток, присутствующих в конкретном образце, полученном при инвазивной процедуре.

Есть существенные доказательства, что плацентарная трисомия хромосомы 16 в мозаичной форме может привести к задержке развития плода и преэклампсии. Для других мозаичных рАТ ассоциация правдоподобна, но не доказана. Даже когда инвазивная процедура подтверждает истинный фетальный мозаицизм после положительного результата НИПТ, невозможно предсказать клинический исход, как и в случаях ограниченного плацентарного мозаицизма (за исключением ограниченного плацентарного мозаицизма для трисомии 16) [37].

Вепп и соавт. проанализировали случаи рАТ в 10 недавно опубликованных исследованиях. Положительные результаты тестов подтверждали кариотипированием образцов ВХ. Авторы установили, что клинический исход случаев с положительным анализом пгНИПТ для рАТ включал рождение внешне нормального ребенка в 40 % случаев или выкидыш/потерю плода в 27 % случаев. В исследуемой популяции наблюдалась слабая ассоциация между наличием рАТ и осложнениями беременности, такими как задержка роста плода и пороки развития плода [50].

В обзоре [51] на 89 817 проведенных пгНИПТ выявлено 0,4 % случаев хромосомного дисбаланса, помимо связанных с анеуплоидиями хромосом 21, 18, 13, X или Y. Исходы беременности были доступны лишь для 57 случаев, 24 из которых были связаны с прерыванием беременности (выкидыш, замершая беременность или внутриутробная гибель плода). Из оставшихся 33 случаев наблюдалось четыре случая полиморфизма количества копий (CNV) без описания фенотипов, один результат с нарушением плоидности (не подтверждено позже), пять рАТ при истинном фетальном мозаицизме, подтвержденном после амниоцентеза (исходы беременности или фенотипы не описаны), отмечен один случай с однородительской дисомией (синдром Прадера – Вилли), один случай с врожденной аномалией при рождении (трисомия хромосомы 9) и два случая задержки внутриутробного развития плода.

Полногеномное НИПТ может улучшить выявление дополнительных материнских хромосомных дисбалансов, некоторые из которых могут быть клинически значимы. К ним относятся конститутивные, а также приобретенные аномалии, которые могут быть обусловлены злокачественными новообразованиями [33, 52].

Можно ожидать, что пгНИПТ по сравнению с целевым НИПТ приведет к дополнительным ложноположительным результатам для ограниченного набора хромосом. Эти ложноположительные результаты могут быть связаны в том числе с наличием исчезнувшего близнеца. С учетом высокой частоты зачатия близнецов и ранних потерь анеуплоидных зачатий число таких случаев может быть значительным [53].

При пгНИПТ нельзя недооценивать возможность ложноотрицательных результатов. Это могут быть случаи мозаицизма, в которых аномальная клеточная линия присутствует в плоде, но не обнаруживается в цитотрофобласте (истинный фетальный мозаицизм 5-го типа), или низкоуровневого мозаицизма, недостаточно представленного в цитотрофобласте, который возможно обнаружить с помощью современных технологий (истинный фетальный мозаицизм 4-го и 6-го типов).

Интерес исследователей вызывает возможность обнаружения с помощью пгНИПТ клинически значимых микроделеционных/микродупликационных синдромов, которые, по некоторым оценкам, встречаются более чем в 1 % беременностей независимо от материнского возраста [54]. Данные о клинической эффективности полногеномного скрининга на наличие этих синдромов ограничены [55–57]. В обзорных работах [28, 55] авторы констатируют, что:

- 1) в большинстве своем результаты получены на небольших выборках;
- 2) чувствительность крайне вариабельна — 14–97 %; ППЗ колеблется от 3,8 до 17 % (в зависимости от синдрома) для беременных общей популяции (с низким риском) и от 50 до 97 % при беременности с высоким риском или с ультразвуковыми признаками аномалий у плода;
- 3) увеличивается количество инвазий с неопределенными показаниями и степень обеспокоенности родителей;
- 4) существуют высокий остаточный риск невыявленных микроделций и сложность послетестового консультирования;
- 5) отсутствуют данные о клинической эффективности скрининговых тестов вкДНК на синдромы микроделций в больших популяциях;
- 6) большинство микроделций и дупликаций редки и их распространенность пока не определена, а клинические симптомы не могут быть надежно предсказаны в пренатальном периоде.

Последствия включения в стандартную модель скрининга по вкДНК частых трисомий других хромосомных анеуплоидий и микроделеционных синдромов схематически представлены на рис. 2 [28].

При расширении НИПТ с включением микроделций, аномалий половых хромосом и редких аутосомных трисомий показатели чувствительности скрининга снизятся примерно с 99 % (для Tr21) до 60 % для всех ХА. Снижение чувствительности будет сопровождаться увеличением ложноположительных показателей с ~0,14 до >1,5 % (см. рис. 2). Поскольку большая часть данных по эффективности НИПТ на сегодняшний день исходит из исследований при беременности с высоким риском, чувствительность скрининга будет еще ниже, если предложить ее всем беременным [28]. Авторы обзоров предупреждают о снижении клинической значимости, уменьшении

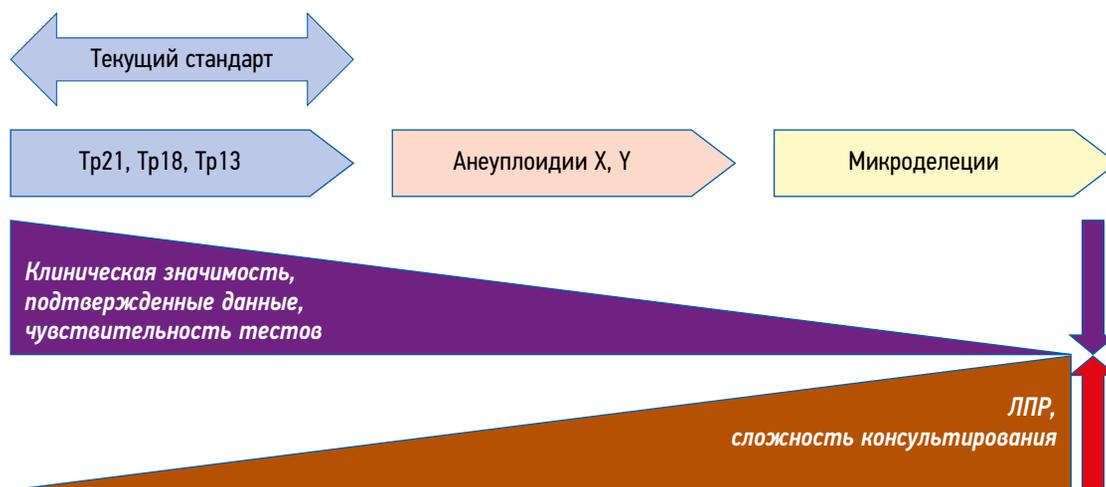


Рис. 2. Клиническая значимость, подтвержденные данные, чувствительность скрининговых тестов. Тр21, Тр18, Тр13 — трисомии по хромосомам 21, 18 и 13 соответственно; ЛПР — ложноположительные результаты

или отсутствии валидационных данных, усложнении консультирования, повышении родительской тревожности и увеличении количества инвазий с неопределенными клиническими показаниями. Представляется обоснованной позиция исследователей, рекомендующих провести большее число клинических испытаний до внедрения пгНИПТ в широкую клиническую практику [43, 58–60].

Авторитетная группа авторов из 9 европейских стран опубликовала коллективное мнение по поводу клинического применения пгНИПТ [61]. Доказательство, что исследование вкДНК в материнской крови обеспечивает эффективный прогноз наличия у плода Тр21 и, в меньшей степени, Тр18 и Тр13 как при одноплодной беременности, так и при беременности двойней [18, 19, 22], привело к клиническому применению теста в некоторых странах, как правило, у женщин из группы высокого и среднего риска, отобранных предварительно с помощью комбинированного скрининга в I триместре. Однако в Бельгии и Нидерландах тестирование вкДНК предлагают всем беременным в качестве альтернативы раннему комбинированному скринингу. При этом тест применяли в полногеномном варианте с целью выявления, помимо скрининга трех основных трисомий и анеуплоидий половых хромосом, клинически значимых редких аутосомных трисомий и дополнительных сегментарных (частичных) хромосомных анеуплоидий. Результаты анализа первого года тестирования пгНИПТ в Нидерландах (исследование TRIDENT-2) включали 56 818 беременных. У 207 (0,4 %) женщин тест был положительным для рАТ ($n = 101$), частичных хромосомных анеуплоидий ($n = 95$) или комплексных ХА ($n = 11$) [26].

Среди 101 рАТ впоследствии подтверждено шесть (6 %), но только одна из них была связана с аномальным фенотипом. Среди 95 частичных хромосомных анеуплоидий подтверждено 29 (35 %), количество структурных аномалий плода не описано, так как УЗИ

не проводили. Еще в семи случаях, связанных со злокачественными или предраковыми новообразованиями у матери, клиническая целесообразность положительного результата теста не определена. Однако положительный результат теста неизбежно вызывал тревогу, необходимость дополнительных обследований для плода и матери, а в некоторых случаях приводил к решению о прерывании беременности до окончания обследования.

Таким образом, по мнению авторов [61], исследование TRIDENT-2 показывает, что в настоящее время преимущества полногеномного скрининга для всех генетических дисбалансов, по-видимому, не перевешивают потенциальные негативные моменты, а клиническая реализация, даже в исследовательских целях, может быть сомнительной с этической точки зрения.

В исследовании пгНИПТ, проведенном в Бельгии, с участием 3373 женщин, помимо частых, были выявлены другие ХА в 28 (0,8 %) случаях. Эти случаи включали четыре анеуплоидии по половым хромосомам, шесть рАТ и одну редкую аутосомную моносомию, ни одна из которых не была подтверждена у плода или новорожденного, а также 17 крупных или субмикроскопических частичных ХА, три из которых были подтверждены в амниоцитах [62]. Во всех 28 случаях клинической патологии не прослеживалось.

Обсуждая опыт масштабного применения пгНИПТ [61], авторы сформулировали согласованную позицию и констатировали:

- 1) увеличение числа скрининг-положительных беременных, притом что НИПТ первоначально задумывался для уменьшения группы риска частых ХА, а также увеличение частоты инвазивного вмешательства для случаев с неизвестной клинической значимостью, которые могут остаться неопределенными в плане постановки диагноза даже после инвазивной процедуры;

- 2) существование неопределенности как в отношении клинической значимости гетерогенного пула ХА, так и в отношении дальнейших рекомендаций в случае положительного результата;
- 3) существование разнородности лабораторных протоколов массового параллельного секвенирования (отсутствие стандартизации);
- 4) необходимость решения этических и правовых проблем при консультировании родителей, прежде чем они дадут свое информированное согласие, поскольку информация недостаточно однозначна; на самом деле, женщины уже проходят пгНИПТ без четкой информации о его ограничениях и недостатках, а клинические решения принимаются на основе результатов с неопределенной клинической значимостью; существуют также этические опасения в отношении увеличения количества случаев добровольного прерывания беременности из-за положительных результатов НИПТ даже после подтверждения нормального кариотипа плода и при нормальных результатах УЗИ;
- 5) пгНИПТ противоречит принципам скрининга Всемирной организации здравоохранения [63, 64, 59].

В заключение авторы обзора отметили, что, хотя научные исследования всегда следует поощрять, необходимо тщательно взвесить преимущества и недостатки внедрения в практику скрининга пгНИПТ. Поставщики медицинских услуг и органы, предоставляющие субсидии, несут ответственность за обеспечение более надежных доказательных данных и организационных стратегий до утверждения алгоритмов обследований, включающих пгНИПТ в национальные компенсируемые программы скрининга [61].

Таким образом, остается нерешенным вопрос: есть ли клиническая польза в пгНИПТ; может ли пгНИПТ предоставить клинические выводы для прогноза осложнений беременности? Очевидно, что это скрининговое тестирование потенциально может выявить некоторые дополнительные клинически значимые несбалансированные ХА, которые в противном случае не могли быть обнаружены, за исключением результатов инвазивного теста или, возможно, аномалий плода, обнаруженных при УЗИ. Однако это должно быть соотнесено с гораздо большим числом случаев, в которых диагноз является неопределенным, даже если предлагаются последующие инвазивные тесты и УЗИ. Эта ситуация принципиально отличается от предложенной технологии НИПТ для частых аутомсомных трисомий и рецидивирующих микроделений, при которых фенотипы понятны, а последующие биопсия ВХ или амниоцентез почти всегда обеспечивают окончательный диагноз.

Несмотря на то что перспективы использования пгНИПТ как тотального скрининга ХА остаются крайне дискуссионными, обзор возможностей этой технологии для будущих программ обследования беременных представляется крайне важным. Из-за того что в рамках

данной технологии происходит секвенирование всей внеклеточной ДНК, полногеномная «версия» НИПТ обладает определенными дополнительными возможностями. В частности, плазма крови беременной содержит не только фетальную ДНК, но и отдельные фрагменты ДНК матери, в том числе имеющие онкологическую природу, митохондриальную ДНК, а также фрагменты геномов вирусов и бактерий. И если эффективность использования пгНИПТ при детекции бактериальной нагрузки или в качестве «нулевой» точки в раннем онкологическом скрининге находится под большим вопросом, то другие сферы «непрофильного» использования данной методики весьма перспективны: детекция мутаций в митохондриальную ДНК, вирусная нагрузка, оценка риска главных акушерских проблем на основании анализа отдельных локусов материнской ДНК (преэклампсии, гестационного сахарного диабета, задержки развития плода и макросомии) [65]. Подобные решения, безусловно, должны пройти апробацию в рамках рандомизированных научных исследований. За внедрение новых технологий (способы обработки данных пгНИПТ) должны отвечать государственные учреждения, применяющие не только НИПТ, но и другие технологии, необходимые для проверки с помощью методов инвазивной пренатальной диагностики (кариотипирование, FISH, aCGH и др.), и располагающие специалистами широкого спектра — врачами-генетиками, молекулярными генетиками, врачами — акушерами-гинекологами и лицензированными специалистами ультразвуковой диагностики.

По всей видимости, любой вариант НИПТ как скрининга предполагает наличие государственных аккредитованных референсных центров, которые занимались бы внешней оценкой качества метода и курировали результаты научно-исследовательских проектов в этой области, поскольку ложноположительные результаты могут быть причиной ошибочного прерывания нормальной беременности.

Ограничения и противопоказания для неинвазивного пренатального тестирования

Противопоказаниями к проведению НИПТ являются злокачественные новообразования у матери, трансплантация органов и тканей у матери, радио- или иммунотерапия у матери (в том числе лечение гемопоэтическими стволовыми клетками), замершая беременность в течение 3 мес. перед прохождением исследования, синдром «исчезнувшего близнеца» (беременность двойней с потерей одного из плодов). Относительные противопоказания — лечение низкомолекулярными гепаринами (необходима отмена препаратов гепаринов на 3–4 дня или взятие крови для НИПТ перед следующим введением гепарина), лечение препаратами антиретровирусной терапии (необходимо взятие крови перед следующим

приемом антиретровирусного препарата), переливание крови в течение последних 6 мес., хирургические вмешательства и травмы менее 3 мес. назад, например аборт.

НИПТ имеет и свои ограничения, которые могут привести к отсутствию ответа, его недостоверности или сложности в интерпретации. К ним относят низкую ФФ (ниже 4 %), многоплодную беременность (два плода и более), мозаицизм плода или матери, сбалансированные структурные хромосомные перестройки (перестройки без изменения количества генетического материала, внешне не проявляются и не могут быть определены данным исследованием) и малые несбалансированные структурные перестройки хромосом (триплоидия и тетраплоидия, моногенные и другие генетические заболевания, не связанные с анеуплоидией) [66].

Сравнительно высокая частота неудачных попыток НИПТ (1,4–5,4 %) вызвана низким содержанием вкДНК плода в крови беременной, особенно у тучных женщин [67]. Это обусловлено большим объемом циркулирующей крови и одновременно увеличенным содержанием вкДНК самой беременной из-за избыточного распада жировых клеток. Однако беременные, у которых индекс массы тела повышен из-за увеличения мышечной массы, имеют более высокие показатели вкДНК плодового происхождения по сравнению с женщинами с ожирением.

НИПТ дает широкую гамму ложноположительных результатов у пациентов с опухолевыми заболеваниями как злокачественной, так и доброкачественной природы. Чаще всего это проявления в виде обнаруженных множественных хромосомных нарушений.

Серьезные сложности НИПТ возникают при мозаицизме/химеризме хромосом у матери или плода, при двойне, кровнородственном браке, ложном отцовстве. Достоверность результатов НИПТ в случае мозаицизма зависит от уровня анеуплоидных клеток. Согласно опыту российских авторов НИПТ позволяет выявить трисомию по хромосоме 21 при мозаицизме свыше 40 % [67].

Необходимо отметить, что при проведении НИПТ возможно определение пола плода. Однако мы полагаем, что за исключением случаев аномалии половых хромосом и сцепленных с полом заболеваний пол будущего ребенка можно сообщать только после 12-й недели беременности, чтобы избежать искусственного прерывания беременности в соответствии со статьей 56 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [68].

Этические вопросы неинвазивного пренатального тестирования

Активное внедрение НИПТ обязывает учитывать большой перечень условий, необходимых для масштабной или селективной клинической реализации технологии.

Это — правовой статус, стандартизация метода с определением диагностических возможностей, доступность диагностических характеристик для всего спектра тестируемых заболеваний, предоставление открытой и непрерывно обновляющейся информации по прогностической значимости положительных и отрицательных результатов, внешний независимый контроль качества лабораторных исследований, мониторинг результатов, а также оценка клинической эффективности НИПТ специалистами, экспертными группами, советами и профессиональными сообществами.

Взаимодействие консультанта и беременной в процессе обследования не может определяться коммерческим интересом исполнителя и/или финансовой возможностью пациентки. Врач обязан предоставить достоверную и точную информацию по предлагаемым вариантам тестирования и их результатам, а семья оценить необходимость обследования в рамках свободного выбора и информированного согласия или отказа. Особого внимания заслуживают расширенные варианты НИПТ, при которых в поле послетестового консультирования попадают находки с неизвестной клинической значимостью, что усложняет принятие решения о судьбе будущего ребенка.

Все перечисленные и многие другие темы формируют основной пласт этических проблем, которые существуют параллельно с продвижением НИПТ в клиническую практику и которые следует решить каждому цивилизованному обществу с социально ориентированной политикой государства в сфере здравоохранения, в том числе в области защиты интересов и здоровья пациента.

Эксперты Европейского (ESHG) и Американского (ASHG) обществ генетики человека в результате дискуссий и обсуждений, посвященных применению НИПТ, еще в 2015 г. сформулировали совместную позицию, в которой акцентировали внимание на пренатальном до- и послетестовом консультировании беременных [69]. Авторы не рекомендовали расширение метода для скрининга структурных нарушений и аномалий по половым хромосомам в связи с высокой вероятностью ложноположительных и ложноотрицательных результатов, усложняющих консультирование и приводящих к повышению числа инвазивных процедур. Консультант должен уведомить о возможности получения дополнительной информации и о других находках при НИПТ на Tr21, Tr18, Tr13, но не использовать ее в послетестовом консультировании без запроса пациента.

В Руководстве по использованию НИПТ, разработанном и опубликованном Американским колледжем медицинской генетики и геномики (ACMG) в 2016 г., особое внимание уделено медико-генетическому консультированию женщин — возможностям, ограничениям и условиям тестирования [57]. В рамках дотестовой консультации рекомендовано предоставлять информацию о различных скрининговых тестах для выявления

ХА при более высокой чувствительности НИПТ на Тр21, Тр18, Тр13 в сравнении с другими скрининговыми тестами, о возможности НИПТ для скрининга анеуплоидий по половым хромосомам и наличии вариантов НИПТ на клинически значимые патологии (микродупликации и микроделеции), а также о необходимости диагностического инвазивного обследования при положительном результате скрининга. АСМГ не рекомендует использовать НИПТ для скрининга анеуплоидий по половым хромосомам и полногеномного анализа CNV, но при выявлении дополнительных находок с неясной клинической значимостью предполагает дополнительное медико-генетическое консультирование и возможность дополнительного обследования. В Руководстве определяются обязательства лаборатории предоставлять в протоколе всю дополнительную информацию, необходимую врачу-консультанту для интерпретации результатов, включая указание доли фетальной вкДНК и показателей, характеризующих прогностическую ценность положительных и отрицательных результатов.

В 2018 г. группа исследователей провела оценку 10 коммерческих лабораторий [BioReference Laboratories' ClariTest, LabGenomics' Determine 10, Roche's Harmony (formerly Ariosa Diagnostics), Integrated Genetics' InformaSeq (part of LabCorp), NxGen's Informed Prenatal Test, Sequenom's MaterniT21 Plus (part of LabCorp), PathGroup's NIPS, Natera's Panorama, Counsyl's Prelude (now part of Myraid Genetics), Quest Diagnostics' QNatal], предлагающих НИПТ в США, по выполнению восьми рекомендаций, отраженных в Руководстве. Рассмотрев образцы отчетов о проведенных исследованиях с веб-сайтов этих лабораторий, а также материалы для пациентов и ответы на прямые запросы, авторы выразили обеспокоенность уровнем выполнения лабораториями рекомендаций по применению НИПТ в клинической практике и отметили, что «ни одна из них не следует всем рекомендациям АСМГ» [70]. Так, ни одна лаборатория не предоставила информацию о чувствительности, специфичности и прогностической ценности тестов в лабораторных отчетах и рекламных материалах, и лишь несколько лабораторий обладали информационными ресурсами для пациентов и «поставщиков медицинских услуг» о тесте. Сообщали о фракции вкДНК плода 9 из 10 лабораторий, и только 8 лабораторий следовали рекомендации не проводить скрининг аутосомных анеуплоидий, кроме Тр13, Тр18 и Тр21.

Авторы статьи считают, что данная ситуация «может привести к беспорядку и некорректному консультированию, и лаборатории не должны предлагать скрининг, если они не выполняют всех рекомендаций АСМГ», а материалы проведенного исследования «помогут врачам и будущим родителям, пытающимся определить качество предлагаемого НИПТ на современном рынке». По мнению одного из авторов, В. Skotko, содиректора программы «Синдром Дауна» Массачусетского госпиталя

общего профиля при Гарвардском университете, статья должна стать «стимулом для того, чтобы лаборатории пересмотрели свои отчеты, включили ресурсы для пациентов и тестовые метрические данные, которые позволят врачам и акушерам помочь своим пациентам принимать обоснованные решения, основанные на точной информации».

Вслед за статьей исследователи опубликовали на веб-сайте <https://prenatalinformation.org/table/> таблицу с вышеупомянутыми оценками, которую они обновили 19 июня 2020 г., отметив, что некоторые рекомендации АСМГ 2016 г. могут быть устаревшими и снижать оценку лабораторий по опубликованным в Руководстве критериям. «В некоторых случаях отчетность по всем показателям тестирования не имеет смысла», — пишут авторы. Так, нет смысла сообщать о прогностической ценности положительного результата при его отрицательном результате, а в ряде случаев истинная прогностическая ценность не может быть определена. Эксперты указали, что в большинстве случаев анеуплоидий половых хромосом определить истинность положительного результата сразу при рождении сложно, а следить за пациентами годами нецелесообразно.

В других публикациях В. Skotko отметил, что исследование не включало академические лаборатории, а началось с коммерческих, занимающих наибольшую долю продаж НИПТ на рынке в США [71]. В дальнейшем группа авторов планирует обновлять рейтинг 10 компаний, представленных в статье, а также провести анализ новых коммерческих компаний и академических лабораторий. «Лаборатории должны следовать такой наиболее важной рекомендации АСМГ, как обеспечение прогностической ценности положительного результата, поскольку родители имеют право знать вероятность того, насколько положительный результат их теста будет истинно положительным, и реакция родителей после получения положительного результата будет определяться пониманием его прогностической ценности. Для осознанного выбора будущих семей также очень важно, чтобы лаборатории поддерживали потребности родителей в обучающих материалах, предоставляя доступ к качественным ресурсам и информации, подобным тем, которые рекомендованы АСМГ», — добавил автор.

В научном обзоре, опубликованном в 2017 г. [72] и посвященном европейским и американским рекомендациям по применению НИПТ в клинической практике, российские авторы оценили пользу накопленного в других странах опыта и акцентировали внимание на «острой потребности в профессиональных дискуссиях» по оценке возможностей и ограничений динамически развивающейся технологии НИПТ, включая правовые, этические и просветительские вопросы, такие как регламентирующее медицинскую деятельность действующее законодательство, коммерциализация НИПТ, отношение к нему врачей и пациентов. В работе отмечено отсутствие

рекомендаций по медико-генетическому консультированию беременных, важному клиническому и этическому компоненту при применении НИПТ, в том числе в единственном до настоящего времени опубликованном отечественном документе по неинвазивному тестированию анеуплоидий плода [12].

Были предложены ключевые пункты врачебной консультации перед назначением НИПТ [5, 73]:

- заявите, что тестирование не является обязательным;
- уточните, что это скрининговый, а не диагностический тест;
- опишите ограничения теста (то есть то, для чего тест не предназначен);
- проанализируйте клинические особенности и вариативность исследуемых состояний;
- кратко представьте методы тестирования и форматы лабораторных заключений;
- определите положительные и отрицательные прогностические значения метода и их клиническую значимость;
- рекомендуйте, чтобы все положительные скрининговые тесты были подтверждены диагностическим исследованием определения кариотипа плода или новорожденного;
- упомяните о возможности случайных находок, касающихся материнского здоровья;
- направьте пациента к медицинскому генетику для разъяснения необычных результатов теста.

Не менее важной для соблюдения этических принципов при осуществлении НИПТ представляется роль социальной и культурной среды. Многочисленные исследования по оценке влияния демографических, этнических, религиозных, социально-экономических и других сфер жизни общества на предпочтения методов пренатального тестирования выявили ряд особенностей. Результаты опроса 2707 женщин и 1275 врачей в девяти странах (Великобритания, Дания, Израиль, Исландия, Италия, Канада, Нидерланды, Португалия, Сингапур) показали предпочтение безопасного теста и возможности получения информации о риске дополнительных ХА, помимо Tr21. Для врачей большее значение имели показатели чувствительности результатов теста при раннем сроке беременности. При этом жительницы Израиля и Нидерландов чаще других были склонны к отказу от любого варианта скрининга на синдром Дауна [74].

Исследование в США с участием 3164 респондентов продемонстрировало, что чаще выбирают НИПТ женщины старшей возрастной группы, с высшим образованием, с большим доходом и при наличии страховки, а также те, кто уже знаком с генетическим тестированием. При этом не готовы воспользоваться НИПТ женщины, указавшие свою достаточную религиозность (вне зависимости от вида религии) и относящиеся к коренным народам североамериканского континента. Исключали возможность прерывания беременности при получении

неблагоприятного результата чаще женщины религиозных групп (протестанты, мормоны) и афроамериканцы, что отразилось на их отношении к НИПТ [75].

Интересными представляются результаты мотивации отказа от НИПТ в качестве дополнительного теста, полученные на выборке из 6782 беременных, включенных в группу промежуточного риска по результатам комбинированного скрининга: 8,5 % отказались по причине удовлетворенности полученными результатами, 26 % — вследствие неприятия варианта прерывания беременности по медицинским показаниям при любом результате НИПТ, 10 % не хотели проходить НИПТ как экспериментальный тест, 2 % женщин не согласились с отправкой пробы на исследование в другую страну (США) [76].

Группа российских специалистов предприняла попытку определить предпочтения врачей и беременных при выборе пренатальных тестов с разными характеристиками посредством анкетирования. При анализе ответов было определено, что на выбор влияют информативность (возможность получения дополнительной информации о здоровье плода) и стоимость теста и не влияют чувствительность и срок получения результата. Врачи моложе 35 лет предпочли использование НИПТ только для скрининга синдрома Дауна [77].

При анализе 800 беременных безвыборочной группы из 16 регионов РФ подавляющее большинство опрошенных (90,2 %) определили РПС как обязательный метод обследования для каждой беременной, 84,7 % женщин предпочли тесты с возможностью получения результата о здоровье плода в максимально ранние сроки беременности (90,97 %) и оплачиваемые государством, включая страховые фонды (75,6 %). Не знали о НИПТ до анкетирования 63,4 % беременных вне зависимости от места проживания и уровня образования [78].

Результаты всех приведенных исследований подчеркивают необходимость рассмотрения странами конкретных социальных вопросов при определении рамок, в которых должно быть обеспечено этически обоснованное осуществление НИПТ. Кроме того, медицинская профессиональная подготовка консультантов остается первостепенной задачей для обеспечения осознанного выбора семьи.

Модели применения неинвазивного пренатального тестирования по странам мира

Внедрение НИПТ в скрининговые программы в странах мира происходит по-разному. При централизованном варианте (страны Западной Европы: Голландия, Бельгия, Швейцария, Дания и другие, а также Австралия и Китай) внедрение данной технологии в практику регулирует государство. В этих странах используют различные алгоритмы пренатального скрининга. В других странах пациентам предоставляют право выбора и оплаты теста (например, США). Особняком стоят страны, где НИПТ

внедряется только в некоторых регионах (Финляндия, Италия, Чехия, Сингапур и др.).

Постоянно обсуждается вопрос, следует ли НИПТ предлагать в качестве скрининга первой линии или как часть контингентной модели, в которой анализ вкДНК ограничен группой пациентов, отобранных на основе результатов РПС [79, 80]. Преимущество первого подхода заключается в его большей скрининговой чувствительности для всей популяции беременных в отношении Тр21. Такой алгоритм внедрен в Бельгии [81]. Недостаток этого подхода, основанного только на анализе вкДНК, заключается в том, что зачастую никаких анатомических ультразвуковых оценок плода не производится и при скрининге пропускают врожденные пороки развития. Большой проблемой в этом подходе также является его стоимость, и практически мало стран могут себе его позволить. Другая проблема данной модели состоит в большом числе ложноположительных результатов, по поводу которых необходима инвазивная пренатальная диагностика (массовый пгНИПТ в Нидерландах) [26, 82].

В связи с этим в настоящее время во многих странах предпочли начать с контингентной модели скрининга. В рамках данной модели НИПТ проводят беременным, попавшим в группу риска по ХА на основании результатов РПС. Обычно выделяют группы высокого, промежуточного и низкого риска. НИПТ предлагают беременным из групп высокого и промежуточного риска. В группе высокого риска, в которой показана инвазивная диагностика, НИПТ применяют для снижения числа инвазий в случаях отрицательного результата по вкДНК. В группе промежуточного риска НИПТ проводят для выявления тех ХА, которых не удалось обнаружить при РПС в границах высокого риска. Основной проблемой данного подхода является определение границ промежуточного риска. В разных странах используют разные цифры. Так, например, в Англии берут за отсечку риск $>1 : 150$, в Норвегии — $\geq 1 : 250$, в Испании — от $1 : 50$ до $1 : 250$, в Швейцарии — $\geq 1 : 1000$, в Швеции — от $1 : 50$ до $1 : 1000$, в Дании — в границах от $1 : 301$ до $1 : 1000$, в Австралии — от $1 : 10$ до $1 : 1000$.

К. Николаидес и соавт. рассчитали, что использование РПС в качестве основного скрининга на Тр21 и проведение НИПТ для беременных с риском более чем $1 : 3000$ ($1 : 2-1 : 3000$) обеспечили бы 97 % чувствительность при величине группы риска Тр21, сформированной в итоге с учетом результатов НИПТ, в 0,4 % случаев [83], то есть инвазивная диагностика была бы показана всего для 0,4 % пациенток и должна была бы выявить 97 % Тр21. В исследовании RAPID всем пациенткам с риском для Тр21 $\geq 1 : 1000$ на основе либо РПС, либо четверного теста (quadruple screening test) предлагали НИПТ. Пациенткам с риском $\geq 1 : 150$ рекомендовали инвазивное тестирование. Результаты полностью совпадали с предсказанным математическим моделированием [84]. Авторы делают схожие выводы,

что снижение порога риска в связи с возможностью сделать второй скрининг методом НИПТ увеличивает количество выявленных случаев синдрома Дауна, снижая при этом число инвазивных тестов и связанных с ними выкидышей, но финансовые затраты также значительно увеличиваются. Мильтофт и соавт. из Дании сообщили о 6449 женщинах, которые прошли комбинированный скрининг на Тр21 [85]. В этом исследовании женщинам с риском $\geq 1 : 1000$ дополнительно провели НИПТ. Авторы сравнили обычный комбинированный скрининг с последующей инвазивной диагностикой при риске более чем $1 : 300$ (группа высокого риска в Дании) с моделью контингентного скрининга, в котором НИПТ предлагали беременным с риском от $1 : 100$ до $1 : 1000$. Чувствительность составляла 100 % в обоих вариантах скрининга, количество ложноположительных результатов было снижено с 3 % при обычном комбинированном скрининге до 1,2 % в контингентном варианте, что может привести к значительному снижению количества инвазий в группе высокого риска.

Тем не менее даже при значительном увеличении группы промежуточного риска примерно 1,5–5 % беременных с Тр21 у плодов остается в группе низкого риска и пропускается при скрининге [83, 86–89].

Kagan и соавт. провели ретроспективное исследование 21 052 беременных, которые прошли РПС в Дюссельдорфе (Германия) [88]. Оценивали чувствительность РПС или НИПТ отдельно, сравнивая их при одинаковых отсечках групп риска, а также чувствительность двухступенчатого подхода, в котором НИПТ проводили в группе «промежуточного» риска, рассчитанного после РПС для всех беременных, с отсечками от $1 : 50$ до $1 : 1000$ и от $1 : 150$ до $1 : 500$. Всего в общей группе было выявлено 127, 34, 13 и 15 беременностей с Тр21, Тр18, Тр13 и аномалиями половых хромосом соответственно. Другие ХА с повышенным риском неблагоприятного исхода, которые не были обнаружены с помощью НИПТ, присутствовали у 23 плодов. Остальные 20 840 беременностей были классифицированы как нормальные, так как до- или послеродовые обследования не выявили никаких признаков клинически значимых ХА. Расчеты показали, что РПС с границей отсечки риска $1 : 50$ позволяет обнаружить 81 % и с границей отсечки $1 : 250$ — 91 % всех анеуплоидий. При НИПТ при тех же отсечках можно выявить 88 % соответствующих ХА. В случае двухступенчатого подхода РПС + НИПТ с границами отсечек риска от $1 : 50$ до $1 : 1000$ удаётся обнаружить 94 % всех анеуплоидий. С другим диапазоном «промежуточного» риска от $1 : 150$ до $1 : 500$ коэффициент выявления составляет 93 %. Авторы сделали заключение, что двухступенчатый контингентный принцип скрининга с РПС для всех пациентов и НИПТ в группе промежуточного риска приводит к высокой частоте обнаружения всех анеуплоидий. В своей последующей работе [90] немецкие авторы допускают вариант

скрининга с возможностью замены сывороточных маркеров матери на НИПТ с обязательным УЗИ в 11–14 нед. с измерением толщины воротникового пространства (ТВП) у плода по алгоритму FMF и ультразвуковой оценкой состояния плода. Инвазивную диагностику предлагают беременным при ТВП $\geq 3,5$ мм, при выявлении пороков развития у плода и риске ХА по НИПТ.

В другой работе исследовали частоту атипичных хромосомных и субмикроскопических аномалий, а также структурные аномалии плода, выявляемые при УЗИ в I триместре беременности у плодов с ТВП >99-го перцентиля с целью оценки пригодности НИПТ в качестве единственного скринингового теста [91]. В ретроспективном когортном исследовании 226 плодов с ТВП >99-го перцентиля на сроке беременности 11–14 нед. авторы оценили теоретический выход двух моделей тестирования вкДНК, стандартной таргетной НИПТ (хромосомы 21, 18 и 13) и расширенной НИПТ (хромосомы 21, 18, 13 и половые хромосомы) и сравнили его с результатами цитогенетического тестирования и ультразвуковой оценки в I, во II или в III триместрах. У 226 плодов по данным цитогенетического анализа установлено 84 (37 %) ХА, в том числе 68 частых анеуплоидий (с участием хромосом 13, 18 или 21), шесть анеуплоидий половых хромосом (четыре случая моносомии X и два случая трисомии X), три клинически значимые редкие ХА (1 — трисомия хромосомы 22, 1 — мозаицизм по трисомии 21 и 1 — несбалансированная транслокация), пять субмикроскопических патогенных вариантов и два случая с синдромом Нунан. В случае стандартного и расширенного НИПТ было бы пропущено по меньшей мере 12 % (10/84) и 19 % (16/84) соответственно генетических аномалий, что составило бы 4,4 и 7,1 % плодов с увеличенным ТВП. Наконец, из 142 плодов, у которых не было выявлено генетических нарушений лабораторными методами, значительные пороки развития наблюдались у 15 (10,6 %) при раннем ультразвуковом сканировании и у 19 (13,4 %) при УЗИ во II или в III триместре. Авторы ставят под сомнение пригодность НИПТ в качестве скринингового теста у пациентов с увеличенной ТВП. Сделан вывод: всем беременным следует предлагать 11–13-недельное УЗИ для оценки ТВП и ранней анатомии независимо от метода скрининга. Если 11–13-недельное сканирование выполняют раньше, чем НИПТ, то значение ТВП >99-го перцентиля должно препятствовать использованию последующего тестирования этим методом.

Следует отметить, что структурные аномалии у плодов (в том числе летальные врожденные пороки развития) в общей популяции встречаются чаще, чем ХА, поэтому любое решение об алгоритме клинического применения НИПТ должно включать проведение экспертного УЗИ I триместра (в том числе оценку ТВП) с определением сроков беременности, жизнеспособности плода, наличия многоплодной беременности,

структурных аномалий плода (в том числе оценку пороков сердца) и риска потери беременности [20, 80, 92, 93]. Не стоит забывать, что комбинированный пренатальный скрининг позволяет сформировать группы высокого риска беременных по развитию преэклампсии, задержке роста плода и преждевременным родам.

Все более очевидным становится понимание, что при целостном подходе к скринингу в I триместре беременности «генотипирование должно следовать после описания клинического фенотипа» [92]. Vardi и соавт. описали 1901 случай беременности с ТВП ≥ 95 -го перцентиля в период с 2010 по 2016 г. Беременности с неизвестным исходом были исключены. Были собраны результаты детальных УЗИ, кариотипирования, генотипирования, исходов беременности и периода новорожденности, консультации клинического генетика и посмертных исследований. В общей сложности из 821 случая у 43 % плодов присутствовала хотя бы одна структурная аномалия. Частота аномалий составила 21 % для плодов с ТВП между 95-м и 99-м перцентилями и 62 % для плодов с ТВП ≥ 99 -го перцентиля. В этой когорте встречаемость моногенных нарушений, субмикроскопических и хромосомных аномалий составила 2, 2 и 30 % (24 % трисомии 21, 18, 13 и 5,4 % другие ХА) соответственно. Изолированные структурные аномалии, для которых не было найдено генетических дефектов, отмечены у 9 %. Авторы заключили, что НИПТ превосходит по чувствительности комбинированный скрининг (особенно для выявления трисомии 21), но тестирование вкДНК не сочетается с УЗИ плода, включая измерение ТВП, и 34 % врожденных аномалий могут остаться незамеченными в I триместре беременности. При нормальном кариотипе плодов с высокими показателями ТВП и/или структурными аномалиями необходимы дополнительные молекулярно-генетические исследования и повышенное внимание к ведению беременности [92].

В настоящее время текущие затраты на НИПТ ограничивают его применение в качестве скрининга первой линии. Соотношение цены протоколов пренатального скрининга для Tr21, включая НИПТ, показано К. Николаидесом и соавт. в 2016 г. [94]. При использовании НИПТ в качестве первой линии скрининга отмечено 3–4-кратное повышение средней стоимости выявления одного случая рождения Tr21. Однако, скорее всего, это временное ограничение, так как цена НИПТ снижается с момента его внедрения и, как ожидается, будет продолжать падать.

В обзоре Nshimyumukiza и соавт. проанализировано качество экономической оценки НИПТ в 16 исследованиях, опубликованных в период 2009–2016 гг., в которых НИПТ сравнивали с текущей практикой скрининга (определение биохимических маркеров с или без УЗИ и/или материнского возраста) [95]. Сделан вывод, что при уровне цен 2018 г. контингентный НИПТ обеспечивает наилучшее соотношение цены и качества

для финансируемых государством программ скрининга. НИПТ как тест первой линии был признан экономически неэффективным в большинстве исследований. Наиболее распространенными неопределенными переменными были затраты на НИПТ, предельные значения риска для текущей практики скрининга, показатели охвата скринингом, а также частота применения инвазивных диагностических процедур и затраты на их проведение. Общее качество включенных в аналитический обзор работ было адекватным. С учетом возможного падения цен и продолжающегося расширения НИПТ до полногеномного варианта необходимы дальнейшие исследования для изучения потенциальной экономической эффективности внедрения неинвазивного скрининга в качестве теста первой линии.

Расчет экономической эффективности НИПТ представлен в отечественной публикации 2016 г. [96]. Авторы попытались оценить целесообразность применения НИПТ для пренатального скрининга на ХА у плода на смоделированной ситуации по результатам пренатального обследования беременных в Томской области. По данным авторов, предпочтительным вариантом, как клинически, так и экономически, является использование НИПТ в комбинации с инвазивной пренатальной диагностикой в группах высокого риска по ХА, сформированных по результатам рутинного комбинированного скрининга, при повышении до 48,3 % прямых расходов на скрининг.

В настоящей работе мы не останавливаемся на финансовых аспектах и вопросах экономической целесообразности НИПТ в связи с тем, что эту тему нужно подробно разбирать отдельно, отечественные работы по ней практически отсутствуют, а экстраполяция данных иностранных публикаций представляется некорректной.

Перспективы неинвазивного пренатального тестирования в системе пренатального скрининга в России: моделирование на основе собственных результатов

Основываясь на данных о том, что универсальный НИПТ по вкДНК повышает чувствительность скрининга синдрома Дауна и снижает частоту инвазивных тестов [89, 93, 97], мы сделали попытку оценить возможность внедрения НИПТ в систему массового РПС в России. Рассмотрена стратегия дополнительного скрининга, так называемая контингентная модель, на основании результатов комбинированного скрининга. Этот подход сохраняет основные преимущества НИПТ, способствует увеличению чувствительности и снижению числа ложноположительных результатов скрининга по ХА, но при значительно меньших затратах, чем при применении НИПТ для всей популяции. Стандартное УЗИ в I триместре обеспечивает выявление врожденных пороков развития, а определение сывороточных маркеров матери — раннее прогнозирование осложнений

беременности, таких как преэклампсия, задержка развития плода, преждевременные роды, с потенциалом профилактического лечения и наблюдения за беременными в сформированных группах риска.

Для иллюстрации возможной модели контингентного скрининга представлены объединенные данные РПС за 2018 г. в четырех регионах РФ, в которых на протяжении нескольких последних лет наблюдались стабильно высокие результаты [4]: в Московской области, Республике Татарстан, Свердловской и Томской областях (54 064, 37 770, 42 504 и 9496 обследованных программой РПС пациенток соответственно). Определяющими характеристиками для отбора регионов были следующие показатели: пренатальная выявляемость врожденных пороков развития и ХА (доля всех беременных, прошедших РПС) более 0,35 %, чувствительность РПС по пренатальному выявлению синдрома Дауна у плода в I триместре более 80 % и полнота ввода сведений более 85 % (на примере Tr21) в базу данных.

Алгоритм скрининга и расчета риска ХА в субъектах был унифицированным и основывался на комбинации основных маркеров: материнского возраста и срока беременности (базовый риск) в пределах 11–13,6 нед., анамнестических данных, уровня св. β -ХГЧ и РАРР-А, показателя ТВП и частоты сердечных сокращений у плода, а также дополнительных ультразвуковых маркеров — носовой кости, пульсового индекса в венозном протоке, кровотока над трикуспидальным клапаном. Характеристика беременных по возрасту в 2018 г. следующая. Московская область: медиана возраста — 30 лет (средний возраст — $29,7 \pm 0,04$ года); Республика Татарстан: медиана — 29 лет (средний возраст — $28,9 \pm 0,05$ года); Свердловская область: медиана — 30 лет (средний возраст — $29,5 \pm 0,05$ года); Томская область, медиана — 29 лет (средний возраст — $29,3 \pm 0,11$ года).

В табл. 3 представлены обобщенные данные по количеству ХА при проведении комбинированного РПС в четырех регионах РФ в 2018 г. Данные таблицы включают количество ХА, диагностированных пре- и постнатально по исходам беременностей и зафиксированных в базе данных РПС (программное обеспечение «Астрайя»), число беременных, прошедших РПС, и число так называемых ложноположительных результатов (плоды и новорожденные с нормальным кариотипом/фенотипом) в каждой группе риска с соответствующими отсечками.

Группа высокого риска в диапазоне 1 : 2–1 : 100 (≥ 1 : 100) составила 2,4 % беременных от всех обследованных. На нее приходится 83 % Tr21, 95 % Tr18 и Tr13 суммарно и 76 % других (моносомии хромосомы X, триплоидии, редких ХА, анеуплоидий по половым хромосомам, несбалансированных ХА и др.) от общего числа выявленных ХА по каждой аномалии соответственно (табл. 3). Количество обнаруженных наиболее частых трисомий (Tr21,18,13) резко падает с отсечки риска

Таблица 3. Результаты комбинированного раннего пренатального скрининга в четырех субъектах Российской Федерации в 2018 г.

| Границы (отсечки) групп риска, (всего ХА, n = 668) | Тр21 (n = 388) | | Тр18 + 13 (n = 128) | | Тр21 + 18 + 13 (n = 516) | | Другие ХА (n = 152) | | Беременные, включенные в различные группы риска (n = 143 834) | | Нормальный кариотип / фенотип у плода и новорожденного (ЛПР) (n = 143 166) | |
|--|----------------|-------------------|---------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---|-------------------|--|-------------------|
| | n | % (95 % ДИ) | n | % (95 % ДИ) | n | % (95 % ДИ) | n | % (95 % ДИ) | n | % (95 % ДИ) | n | % (95 % ДИ) |
| ≥1 : 10 (n = 390) | 236 | 60,8 (57,2; 64,3) | 89 | 69,5 (65,6; 76,3) | 325 | 63,0 (59,8; 67,5) | 65 | 42,8 (38,7; 48,9) | 1112 | 0,8 (0,6; 0,9) | 722 | 0,5 (0,6; 0,7) |
| ≥1 : 50 (n = 489) | 286 | 73,7 (71,2; 77,2) | 113 | 88,3 (84,0; 92,0) | 399 | 77,3 (75,6; 80,5) | 90 | 59,2 (55,8; 61,7) | 2274 | 1,6 (1,3; 1,9) | 1785 | 1,2 (0,9; 1,5) |
| ≥1 : 100 (n = 557) | 320 | 82,5 (81,9; 83,0) | 121 | 94,5 (91,6; 96,6) | 441 | 85,5 (85,2; 85,9) | 116 | 76,3 (70,6; 83,7) | 3415 | 2,4 (1,8; 2,9) | 2858 | 2,0 (1,5; 2,6) |
| ≥1 : 300 (n = 598) | 351 | 90,5 (84,8; 92,9) | 126 | 98,4 (97,3; 100) | 477 | 92,4 (89,4; 93,8) | 121 | 79,6 (73,8; 85,9) | 6607 | 4,6 (3,5; 5,7) | 6009 | 4,2 (3,1; 5,3) |
| ≥1 : 500 (n = 610) | 357 | 92,0 (87,5; 94,2) | 128 | 100 | 485 | 94,0 (91,2; 95,5) | 125 | 82,2 (77,3; 87,0) | 9338 | 6,5 (5,0; 8,0) | 8728 | 6,1 (4,6; 7,6) |
| ≥1 : 1000 (n = 624) | 367 | 94,6 (92,9; 95,7) | – | – | 495 | 95,9 (94,9; 96,8) | 129 | 84,9 (77,5; 91,5) | 15 094 | 10,5 (8,3; 12,7) | 14 470 | 10,1 (8,0; 12,3) |
| менее чем 1 : 1000 (n = 44) | 21 | 5,4 (4,3; 7,1) | – | – | 21 | 4,1 (3,2; 5,1) | 23 | 15,1 (11,9; 22,8) | 128 740 | 89,5 (87,3; 91,7) | 128 696 | 89,9 (87,7; 90,0) |
| ≥1 : 2000 (n = 635) | 374 | 96,4 (93,9; 97,7) | – | – | 502 | 97,3 (95,7; 98,2) | 133 | 87,5 (80,9; 94,5) | 24 897 | 17,3 (14,3; 20,3) | 24 262 | 16,9 (13,9; 19,9) |
| ≥1 : 2500 (n = 639) | 376 | 96,9 (94,2; 98,2) | – | – | 504 | 97,7 (96,0; 98,5) | 135 | 88,8 (82,1; 95,6) | 29 077 | 20,2 (17,0; 23,4) | 28 438 | 19,9 (17,3; 23,7) |
| менее чем 1 : 2500 (n = 29) | 12 | 3,1 (1,8; 5,8) | – | – | 12 | 2,3 (1,5; 4,0) | 17 | 11,2 (4,4; 17,9) | 114 757 | 79,8 (76,6; 83,0) | 114 728 | 80,1 (76,3; 82,7) |
| ≥1 : 3000 (n = 640) | 377 | 97,2 (94,2; 98,5) | – | – | 505 | 97,9 (96,0; 98,8) | 135 | 88,8 (82,1; 95,6) | 33 417 | 23,2 (20,0; 26,5) | 32 777 | 22,9 (19,7; 26,2) |
| ≥1 : 3500 (n = 646) | 380 | 97,9 (96,5; 98,7) | – | – | 508 | 98,4 (97,6; 98,7) | 138 | 90,8 (86,2; 96,7) | 37 232 | 25,9 (21,8; 30,1) | 36 586 | 25,6 (21,5; 29,8) |
| менее чем 1 : 3500 (n = 22) | 8 | 2,1 (1,3; 3,5) | – | – | 8 | 1,6 % (0; 8,4) | 14 | 9,2 (3,3; 13,8) | 106 602 | 74,1 (69,9; 78,2) | 106 580 | 74,4 (70,2; 78,5) |

Примечание. ХА — хромосомные аномалии; Тр21, Тр18, Тр13 — трисомии по хромосомам 21, 18 и 13 соответственно; ЛПР — ложноположительные результаты. Показаны количество диагностированных ХА, число беременных, прошедших ранний пренатальный скрининг, и число ЛПР в каждой группе риска с соответствующими отсечками в абсолютных значениях и доли от общего количества. Проценты указаны с 95 % доверительными интервалами (ДИ).

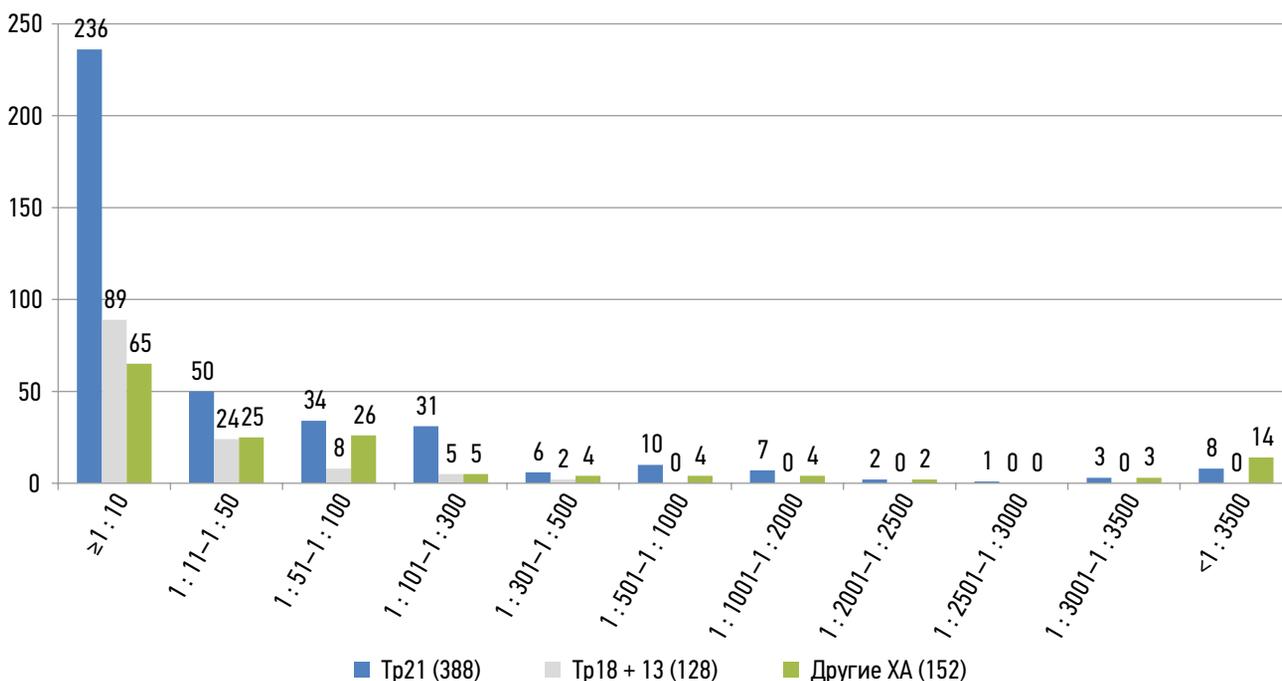


Рис. 3. Количество найденных хромосомных аномалий при раннем пренатальном скрининге в границах обозначенных групп риска в четырех субъектах Российской Федерации за 2018 г. По оси абсцисс обозначены интервалы групп риска между границами. ХА — хромосомные аномалии; Tr21, Tr18, Tr13 — трисомии по хромосомам 21, 18 и 13 соответственно

1 : 50 для Tr18 и Tr13, с 1 : 100 для других ХА и с 1 : 300 для Tr21 (рис. 3).

При анализе величины группы риска, доли ЛПП и чувствительности РПС по синдрому Дауна при разных отсечках, полученных в настоящем исследовании, отмечена сопоставимость показателей с зарубежными данными (табл. 4, 5). Увеличение отсечки (с 1 : 100 до 1 : 300, 1 : 500, 1 : 1000 и т. д.) приводит к увеличению частоты выявления ХА, то есть чувствительности скрининга, но вместе с тем и к росту ложноположительных результатов (см. табл. 3–5).

В России РПС обладает более низкой чувствительностью, дает меньшие размеры каждой из групп риска и более низкие значения ложноположительных результатов в границах каждой отсечки, что, по нашему мнению, может быть обусловлено более молодой популяцией беременных (см. табл. 4, 5). Так, медиана возраста беременных в работах Nicolaidis и соавт. в группах обследованных пациенток с Tr21 составляла 37,9 года [83], без Tr21 — 31,2 года; по данным Santorum и соавт. — 37,9 и 31,5 года для категории беременных с патологическим и нормальным кариотипом плода [89]; медианы возраста для общей популяции обследованных беременных в работах Gil и соавт. составили 36,7 [98] и 31,0 года [99], Miltoft и соавт. — 31,0 года [85], Kagan и соавт. — 33,9 года [93]. Cotarelo-Pérez и соавт. определили медиану возраста женщин с риском ХА выше чем 1 : 300 в 36,9 года, ниже чем 1 : 300 — в 31,1 года [100].

Представленные в табл. 3 и на рис. 3 данные по РПС показывают, что определенное число ХА приходится на группу риска менее чем 1 : 101 (Tr21 — 17 %, Tr18

и Tr13 суммарно — 5 %, другие ХА — 24 %) и могут быть не выявлены в I триместре, так как только группа беременных высокого риска подлежит ИПД для постановки диагноза ХА по инвазивному материалу. Предполагают, что с помощью НИПТ можно выявить ХА в данных группах. Если прогнозировать применение контингентной модели НИПТ на частые трисомии (Tr21, Tr18 и Tr13) к «средней» группе риска в диапазоне от 1 : 101 до 1 : 500, допуская, что неинвазивный скрининг выявит 100 % частых трисомий в этом промежутке, то НИПТ при охвате в среднем около 4 % популяции беременных должен привести к обнаружению 92 % случаев трисомии 21 (от 17 % случаев, остающихся невыявленными в границе риска 1 : 100) и всех случаев трисомий по хромосомам 18 и 13. Если диапазон риска увеличить с 1 : 101 до 1 : 1000, то для скрининга методом НИПТ будет отобрано около 8 % беременных и зафиксировано 95 % случаев Tr21 и только 5 % останется невыявленными (см. табл. 1, 5; рис. 4).

Данные, представленные в табл. 3, показывают, что дальнейшее увеличение чувствительности скрининга Tr21 до 97 и 98 % вызвало бы необходимость проведения НИПТ приблизительно для 18 % беременных от всех пациенток, прошедших РПС (риск в диапазоне от 1 : 101 до 1 : 2500), и до 23,5 % (риск от 1 : 101 до 1 : 3500). Это, несомненно, во много раз повышает как общие затраты на скрининг в средних диапазонах, так и стоимость каждого предупрежденного случая рождения ребенка с частыми ХА, но не позволяет достичь 100 % чувствительности. По данным других авторов, даже при значительном расширении группы промежуточного риска примерно

Таблица 4. Распределение беременных по группам риска по результатам раннего пренатального скрининга (собственные данные и данные литературы [83, 89, 93, 98, 99, 100])

| Границы (отсечки) групп риска | Четыре региона РФ 2018 (n = 143 834) | | [83] (n = 87 241) | [98] (n = 1005) | [99] (n = 11 692) | | [89] (n = 108 982) | | [93] (n = 688) | [100] (n = 12 327) | |
|-------------------------------|--------------------------------------|--------|-------------------|-----------------|-------------------|--------|--------------------|--------|----------------|--------------------|--------|
| | гр. риска, % | ЛПР, % | ЛПР, % | ЛПР, % | гр. риска, % | ЛПР, % | гр. риска, % | ЛПР, % | гр. риска, % | гр. риска, % | ЛПР, % |
| ≥1 : 10 | 0,8 | 0,5 | – | 0,5 | 1,0 | 0,5 | 1,4 | 0,8 | – | 1,1 | 0,7 |
| ≥1 : 50 | 1,6 | 1,2 | – | 1,8 | 2,3 | 1,8 | 3,4 | 2,7 | – | 1,7 | 1,2 |
| ≥1 : 100 | 2,4 | 2,0 | 2,1 | 3,4 | 3,9 | 3,4 | 5,3 | 4,6 | 2,5 | – | – |
| ≥1 : 300 | 4,6 | 4,2 | – | – | – | – | 11,1 | 10,4 | – | 4,9 | 4,3 |
| ≥1 : 500 | 6,5 | 6,1 | 7,2 | 11,6 | 12,1 | 11,6 | 15,3 | 14,7 | – | – | – |
| ≥1 : 1000 | 10,5 | 10,1 | 11,9 | 18,8 | 19,3 | 18,8 | 24,3 | 23,7 | 13,9 | 13,4 | 12,8 |
| ≥1 : 2000 | 17,3 | 16,9 | 19,0 | 29,5 | 30,0 | 29,5 | – | – | – | 23,3 | 22,7 |
| ≥1 : 2500 | 20,2 | 19,9 | 21,8 | 33,9 | 34,3 | 33,9 | – | – | – | – | – |
| ≥1 : 3000 | 23,2 | 22,9 | 24,3 | 38,3 | 38,7 | 38,3 | – | – | – | 30,8 | 30,2 |
| ≥1 : 3500 | 25,9 | 25,6 | 26,6 | 42,2 | 42,5 | 42,2 | – | – | – | – | – |

Примечание. Причины групп риска и ложноположительных результатов (количество беременных в процентах от числа обследованных беременных, прошедших РПС) в пределах соответствующих расчетных границ (отсечек). ЛПР — ложноположительные результаты, гр. риска — группа риска.

Таблица 5. Чувствительность раннего пренатального скрининга по синдрому Дауна (выявляемость) при разной отсечке групп риска (собственные данные и данные литературы [83, 85, 89, 99, 100])

| Границы (отсечки) групп риска | Четыре региона РФ, 2018 г. | [83] | [99] | [89] | [85] | [100] |
|-------------------------------|----------------------------|------|-------|------|-------|-------|
| Тр21 (n) | 388 | 324 | 47 | 432 | 22 | 42 |
| ≥1 : 10 | 60,8 | – | 64,0 | 75,7 | – | 64,3 |
| ≥1 : 50 | 73,7 | – | 81,0 | 87,3 | – | 76,2 |
| ≥1 : 100 | 82,5 | 85,2 | 87,0 | 92,1 | 95,0 | – |
| ≥1 : 300 | 90,5 | – | – | 96,3 | 100,0 | 83,0 |
| ≥1 : 500 | 92,0 | 92,9 | 98,0 | 97,0 | – | – |
| ≥1 : 1000 | 94,6 | 95,3 | 98,0 | 98,4 | 100,0 | 88,0 |
| ≥1 : 2000 | 96,4 | 97,1 | 98,0 | – | – | 95,0 |
| ≥1 : 2500 | 96,9 | 97,5 | 98,0 | – | – | – |
| ≥1 : 3000 | 97,2 | 97,9 | 98,0 | – | – | 97,0 |
| ≥1 : 3500 | 97,9 | 98,1 | 100,0 | – | – | – |

Примечание. Тр21 — трисомия по хромосоме 21.

1,5–5 % беременных с Тр21 у плодов попадает в группу низкого риска [83, 86–89, 93, 98–100] и (см. табл. 5).

В некоторых странах и частных клиниках применяют НИПТ как в группе среднего, так и высокого риска (при разных отсечках риска). Это продиктовано целью снизить количество инвазивных процедур. В различных работах продемонстрировано значительное снижение доли беременных из группы высокого риска по Тр21 по результатам комбинированного РПС, подлежащих инвазивной диагностике, если они прошли и НИПТ как второй скрининг [83–85, 97]. Однако при применении контингентной модели НИПТ на частые трисомии (Тр21, 18, 13) в группе высокого риска необходимо

понимать возможность пропуска других ХА. Ряд авторов возражают против использования НИПТ в группе высокого риска, так как, хотя частота патологий плода, вызванных микроделециями/микродупликациями, является для этой группы существенной, следуя современным протоколам пгНИПТ, невозможно их обнаружить с высокой клинической чувствительностью и специфичностью. Именно по этой причине АСОГ и SMFM пока не признают полногеномный скрининг по вкДНК клинически валидированным [101]. Только тогда, когда НИПТ по вкДНК [44, 45] или ДНК фетальных клеток в крови матери [102] сможет соответствовать уровню, сопоставимому с хромосомным микроматричным анализом

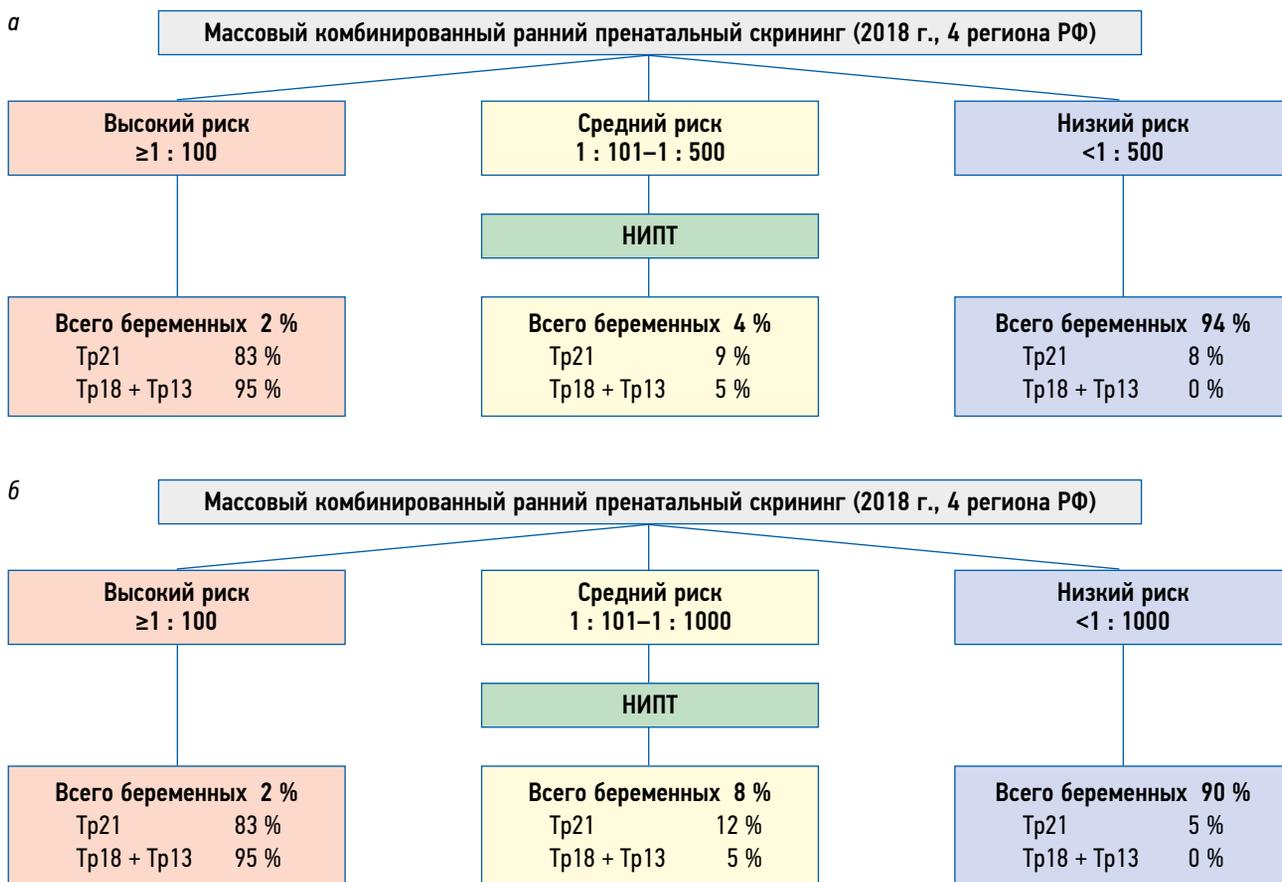


Рис. 4. Возможные контингентные модели применения неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ) в рамках раннего пренатального скрининга: *а* — в группе среднего риска 1 : 101–1 : 500; *б* — в группе среднего риска 1 : 101–1 : 1000

плодного материала, пгНИПТ может стать методом выбора [103, 104].

В России беременных из группы высокого риска по РПС (≥ 1 : 100) направляют на инвазивную диагностику [105]. В отобранных для анализа регионах РФ в 2018 г. число отказов беременных высокого риска от ИПД в среднем составило 34 %, притом что в половине регионов России этот показатель превышал 50 %. Предлагать НИПТ отдельным беременным высокого риска по результатам комбинированного скрининга допустимо только при наличии медицинских противопоказаний к проведению инвазивной пренатальной диагностики. Применение же НИПТ как дополнительного скрининга в этой группе по желанию пациентки возможно при условии высококвалифицированного медико-генетического консультирования с разъяснением всех остаточных рисков генетической патологии и врожденных пороков развития. При этом врачу-консультанту следует обращать внимание на важность инвазивной диагностики в группе высокого риска в связи с высокой эффективностью пренатального кариотипирования по выявлению других ХА, помимо трех частых анеуплоидий, которая составляет в данной выборке 76,3 % (см. табл. 3, рис. 3).

Таким образом, возможная для России модель контингентного пренатального скрининга ХА предполагает следующее (рис. 5).

1. Введение НИПТ по фетальной вкДНК на наиболее частые трисомии (Тр21, Тр18, Тр13) в качестве дополнительного скрининга в группе среднего риска: от 1 : 100 до 1 : 500 либо от 1 : 100 до 1 : 1000, сформированной по результатам РПС в каждом регионе РФ.
2. Проведение инвазивной пренатальной диагностики с определением кариотипа плода всем беременным из группы высокого риска по РПС (≥ 1 : 100), а также беременным с положительными результатами НИПТ из группы среднего риска и с неинформативными результатами НИПТ.

Основными требованиями к внедрению контингентной модели НИПТ в субъекте РФ являются:

- 1) проведение РПС на высоком качественном уровне для обеспечения достоверных данных по пациенткам разных диапазонов риска;
 - 2) высокий уровень лабораторной диагностики (включая широкий спектр молекулярно-генетических методов) и биоинформатического анализа;
 - 3) высокий уровень качества консультирования врачами разных специальностей на всех этапах скрининга.
- Проведение современной инвазивной пренатальной диагностики невозможно без молекулярно-генетических методов, в частности сравнительной геномной гибридизации или хромосомного микроматричного анализа. Крайне важно исключение микроделеционных

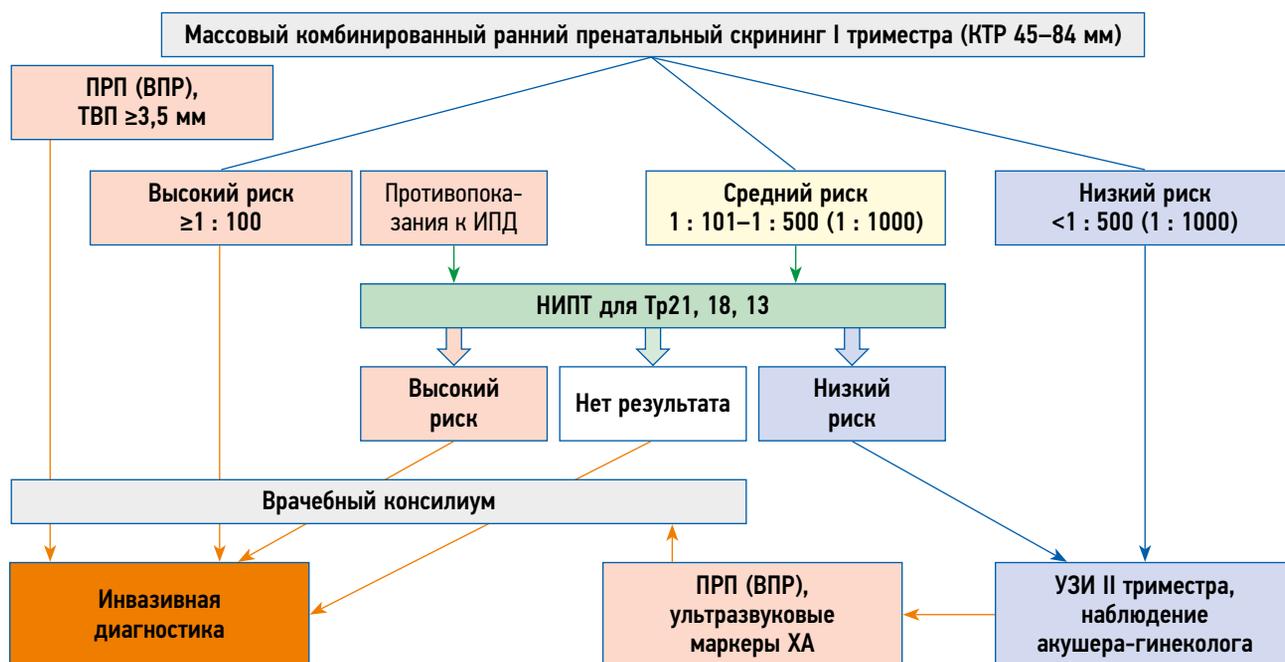


Рис. 5. Схема модели контингентного пренатального скрининга хромосомных аномалий с технологией неинвазивного пренатального тестирования. НИПТ — неинвазивное пренатальное тестирование; КТР — копчико-теменной размер; ПРП (ВПР) — пороки развития плода (врожденные пороки развития); ТВП — толщина воротникового пространства; ИПД — инвазивная пренатальная диагностика; ХА — хромосомные аномалии; УЗИ — ультразвуковое исследование

синдромов у плодов из группы беременных с высоким риском по РПС с ТВП более 3,5 мм или с врожденными пороками развития при условии, что кариотипы у этих плодов оказались нормальными. При определенных клинических показаниях в случае обнаружения ультразвуковой патологии плода возможно проведение лабораторной диагностики родительского и плодного материала («трио») методами нового геномного секвенирования.

Широко внедряемый в ряде стран полногеномный вариант НИПТ несомненно повышает частоту выявления всех видов хромосомной патологии, но на сегодняшний день в России соблюдение всех необходимых требований для его реализации в разных регионах проблематично по разным причинам. Именно поэтому для использования пгНИПТ необходимо расширение масштаба клинических исследований, в том числе организация пилотных научно-исследовательских проектов на базе крупных центров, обладающих высоким профессиональным и техническим уровнем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если с точки зрения науки и медицинской практики ценность НИПТ для выявления ХА несомненна, то применение его в системе уже существующего массового пренатального скрининга связано с решением большого числа задач. В этом позиция авторов совпадает с представленными в обзоре рекомендациями зарубежных профессиональных медицинских сообществ и мнением большинства исследователей в соответствии

с принципами скрининга Всемирной организации здравоохранения [63].

Предложенную контингентную модель НИПТ, несомненно, необходимо еще обсуждать. В Российской Федерации в настоящее время НИПТ не имеет государственного статуса в системе общественного здравоохранения, то есть отсутствует национальное нормативно-правовое регулирование, и предлагается в основном лабораториями в рамках добровольного медицинского страхования за счет средств пациента. Решение о включении НИПТ в систему гарантированной государством пренатальной помощи должно быть обусловлено очевидной медицинской значимостью и экономической целесообразностью дополнительных комплексных затрат, для чего следует провести исследование для сравнительной оценки стоимости и эффективности существующей системы пренатального скрининга и скрининга с включением новой технологии.

Следует еще раз подчеркнуть, что обязательным атрибутом любого нового алгоритма пренатальной помощи является высококвалифицированное пред- и посттестовое консультирование с предоставлением беременной и ее семье подробной информации о предлагаемом обследовании для принятия ими обоснованного решения, в том числе в отношении всех возможных последующих дополнительных медицинских вмешательств и процедур, что связано с организацией образовательной подготовки врачей и информационной адаптацией общества.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Николаидес К. Ультразвуковое исследование в 11–13,6 недели беременности: перевод с англ. Санкт-Петербург: Петрополис, 2007.
2. Alldred S.K., Takwoingi Y., Guo B. et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 3. No. 3. P. CD012600. doi: 10.1002/14651858.CD012600
3. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Кащеева Т.К., Иващенко Т.Э. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2017.
4. Анализ результатов раннего пренатального скрининга в Российской Федерации АУДИТ – 2019. Информационно-справочные материалы. Письмо МЗРФ № 15-4/2963-07 от 11.10.2019 [дата обращения: 19.01.2021]. Доступ по ссылке: [https://fma-russia.ru/img/New %20Folder/ %D0 %90 %D0 %A3 %D0 %94 %D0 %98 %D0 %A2-2019 %20 %D1 %81 %20 %D0 %BF %D0 %B8 %D1 %81 %D1 %8C %D0 %BC %D0 %BE %D0 %BC %20 %D0 %9C %D0 %97 %D0 %A0 %D0 %A4.pdf](https://fma-russia.ru/img/New%20Folder/%D0%90%D0%A3%D0%94%D0%98%D0%A2-2019%20%D1%81%20%D0%BF%D0%B8%D1%81%D1%8C%D0%BC%D0%BE%D0%BC%20%D0%9C%D0%97%D0%A0%D0%A4.pdf)
5. Bianchi D.W., Chiu R.W.K. Sequencing of circulating cell-free DNA during pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. No. 5. P. 464–473. doi: 10.1056/NEJMra1705345
6. Green E.D., Rubin E.M., Olson M.V. The future of DNA sequencing // *Nature.* 2017. Vol. 550. P. 179–181. doi: 10.1038/550179a
7. Taglauer E.S., Wilkins-Haug L., Bianchi D.W. Review: cell-free fetal DNA in the maternal circulation as an indication of placental health and disease // *Placenta.* 2014. Vol. 35. Suppl. P. S64–S68. doi: 10.1016/j.placenta.2013.11.014
8. Баранов В.С., Лебедев В.М., Полеев А.В., Кузнецова Т.В. Ускоренный прямой метод получения метафазных и прометафазных хромосом из клеток биоптата хориона и эмбрионов человека в первом триместре беременности // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1990. Т. 110. № 8. С. 196–198.
9. Казаков В.И., Божков В.М., Линде В.А. и др. Внеклеточная ДНК в крови беременных женщин // *Цитология.* 1995. Т. 37. № 3. С. 232–236.
10. Lo Y.M., Corbetta N., Chamberlain P.F. et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum // *Lancet.* 1997. Vol. 350. No. 9076. P. 485–487. doi: 10.1016/S0140-6736(97)02174-0
11. Hahn S., Lapaire O., Tercanli S. et al. Determination of fetal chromosome aberrations from fetal DNA in maternal blood: has the challenge finally been met? // *Expert. Rev. Mol. Med.* 2011. P. 13:e16. doi: 10.1017/S1462399411001852
12. Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери методом высокопроизводительного секвенирования. Клинические рекомендации // *Акушерство и гинекология.* 2016. № 6 (приложение). doi: 10.18565/aig.2016.6.recomendations
13. Иващенко Т.Э., Вашукова Е.С., Козюлина П.Ю. и др. Первый опыт применения NGS секвенирования для проведения НИПТ на базе НИИ АГи Р им. Д.О. Отта // *Генетика.* 2019. Т. 55. № 10. С. 1151–1157. doi: 10.1134/S1022795419100053
14. Faas B.H. Prenatal genetic care: debates and considerations of the past, present and future // *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2015. Vol. 15. No. 8. P. 1101–1105. doi: 10.1517/14712598.2015.1045873
15. Ericsson O., Ahola T., Dahl F. et al. Clinical validation of a novel automated cell-free DNA screening assay for trisomies 21, 13, and 18 in maternal plasma // *Prenat. Diagn.* 2019. Vol. 39. No. 11. P. 1011–1015. doi: 10.1002/pd.5528
16. Wright D., Wright A., Nicolaides K.H. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 45. No. 1. P. 48–54. doi: 10.1002/uog.14694
17. Committee on practice bulletins — obstetrics, committee on genetics, and the society for maternal-fetal medicine. Practice bulletin No. 163: Screening for fetal aneuploidy // *Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 127. No. 5. P. e123–37. doi: 10.1097/AOG.0000000000001406
18. Gil M.M., Quezada M.S., Revello R. et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 45. P. 249–266. doi: 10.1002/uog.14791
19. Gil M.M., Accurti V., Santacruz B. et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 50. P. 302–314. doi: 10.1002/uog.17484
20. Mackie F.L., Hemming K., Allen S. et al. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis // *BJOG.* 2017. Vol. 124. P. 32–46. doi: 10.1111/1471-0528.14050
21. Taylor-Phillips S., Freeman K., Geppert J. et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2016. Vol. 6. No. 1. P. e010002. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010002
22. Gil M.M., Galeva S., Jani J. et al. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. Vol. 53. No. 6. P. 734–742. doi: 10.1002/uog.20284
23. Wang Y., Li S., Wang W. et al. Cell-free DNA screening for sex chromosome aneuploidies by non-invasive prenatal testing in maternal plasma // *Mol. Cytogenet.* 2020. Vol. 13. P. 10. doi: 10.1186/s13039-020-0478-5
24. Helgeson J., Wardrop J., Boomer T. et al. Clinical outcome of subchromosomal events detected by whole-genome noninvasive prenatal testing // *Prenat. Diagn.* 2015. Vol. 35. No. 10. P. 999–1004. doi: 10.1002/pd.4640
25. Martin K., Iyengar S., Kalyan A. et al. Clinical experience with a single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal test for five clinically significant microdeletions // *Clin. Genet.* 2018. Vol. 93. P. 293–300. doi: 10.1111/cge.13098
26. Van der Meij K.R.M., Sijm E.A., Macville M.V.E. et al. TRIDENT-2: National implementation of genome-wide non-invasive prenatal testing as a first-tier screening test in the Netherlands // *Am. J. Hum. Genet.* 2019. Vol. 105. P. 1091–1101. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.10.005
27. Zhang H., Gao Y., Jiang F. et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 45. No. 5. P. 530–538. doi: 10.1002/uog.14792

- 28.** Chitty L.S., Hudgins L., Norton M.E. Current controversies in prenatal diagnosis 2: Cell-free DNA prenatal screening should be used to identify all chromosome abnormalities // *Prenat. Diagn.* 2018. Vol. 38. P. 160–165. doi: 10.1002/pd.5216
- 29.** Reiss R.E., Discenza M., Foster J., Dobson L., Wilkins-Haug L. Sex chromosome aneuploidy detection by noninvasive prenatal testing: helpful or hazardous? // *Prenat. Diagn.* 2017. Vol. 37. P. 515–520. doi: 10.1002/pd.5039
- 30.** Bianchi D.W., Parsa S., Bhatt S. et al. Fetal sex chromosome testing by maternal plasma DNA sequencing: clinical laboratory experience and biology // *Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 125. P. 375–382. doi: 10.1097/AOG.0000000000000637
- 31.** Chen Y., Yu Q., Mao X. et al. Noninvasive prenatal testing for chromosome aneuploidies and subchromosomal microdeletions/microduplications in a cohort of 42,910 single pregnancies with different clinical features // *Hum. Genomics.* 2019. Vol. 13. P. 60. doi: 10.1186/s40246-019-0250-2
- 32.** Badeau M., Lindsay C., Blais J. et al. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 11. No. 11. P. CD011767. doi: 10.1002/14651858.CD011767.pub2
- 33.** Hartwig T.S., Ambye L., Sørensen S., Jørgensen F.S. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) — a systematic review // *Prenat. Diagn.* 2017. Vol. 37. No. 6. P. 527–539. doi: 10.1002/pd.5049
- 34.** Wilkins-Haug L., Zhang C., Cerveira E. et al. Biological explanations for discordant noninvasive prenatal test results: Preliminary data and lessons learned // *Prenat. Diagn.* 2018. Vol. 38. No. 6. P. 445–458. doi: 10.1002/pd.5260
- 35.** Grati F.R., Malvestiti F., Ferreira J.C.P.B. et al. Fetoplacental mosaicism: potential implications for false-positive and false-negative noninvasive prenatal screening results // *Genet. Med.* 2014. Vol. 16. P. 620–624. doi: 10.1038/gim.2014.3
- 36.** Grati F.R., Malvestiti F., Branca L. et al. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017. Vol. 42. P. 39–52. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.02.004
- 37.** Grati F.R., Ferreira J., Benn P. et al. Outcomes in pregnancies with a confined placental mosaicism and implications for prenatal screening using cell-free DNA // *Genet. Med.* 2020. Vol. 22. P. 309–316. doi: 10.1038/s41436-019-0630-y
- 38.** Malvestiti F., Agrati C., Grimi B. et al. Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis // *Prenat. Diagn.* 2015. Vol. 35. P. 1117–1127. doi: 10.1002/pd.4656
- 39.** Shubina J., Trofimov D.Y., Barkov I.Y. et al. *In silico* size selection is effective in reducing false positive NIPS cases of monosomy X that are due to maternal mosaic monosomy X // *Prenat. Diagn.* 2017. Vol. 37. No. 13. P. 1305–1310. doi: 10.1002/pd.5178
- 40.** Benn P. Expanding non-invasive prenatal testing beyond chromosomes 21, 18, 13, X and Y // *Clin. Genet.* 2016. Vol. 90. P. 477–485. doi: 10.1111/cge.12818
- 41.** Shubina J., Barkov I.Y., Stupko O.K. et al. Prenatal diagnosis of Prader-Willi syndrome due to uniparental disomy with NIPS: Case report and literature review // *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2020. Vol. 8. No. 10. P. e1448. doi: 10.1002/mgg3.1448
- 42.** Barkov I.Y., Shubina J., Kuznetsova M. et al. Detection of partial 4-th chromosome deletion and 12-th chromosome duplication with noninvasive prenatal DNA screening // *Prenat. Diagn.* 2018. Vol. 38. No. S.1–P2–25. P. 75–76. doi: 10.1002/pd.5301
- 43.** Grati F.R., Benn P. Comment on “The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening” // *Prenat. Diagn.* 2017. Vol. 37. P. 1050–1052. doi: 10.1002/pd.5098
- 44.** Fiorentino F., Bono S., Pizzuti F. et al. The clinical utility of genome-wide noninvasive prenatal screening // *Prenat. Diagn.* 2017. Vol. 37. P. 593–601. doi: 10.1002/pd.5053
- 45.** Fiorentino F., Bono S., Pizzuti F. et al. Author's reply to Grati and Benn // *Prenat. Diagn.* 2017. Vol. 37. P. 1053–1054. doi: 10.1002/pd.5136
- 46.** Benn P., Grati F.R. Genome-wide non-invasive prenatal screening for all cytogenetically visible imbalances // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 51. P. 429–433. doi: 10.1002/uog.19014
- 47.** Ferreira J.C., Grati F.R., Bajaj K. et al. Frequency of fetal karyotype abnormalities in women undergoing invasive testing in the absence of ultrasound and other high-risk indications // *Prenat. Diagn.* 2016. Vol. 36. P. 1146–1155. doi: 10.1002/pd.4951
- 48.** Wang Y., Zhu J., Chen Y. et al. Two cases of placental T21 mosaicism: challenging the detection limits of non-invasive prenatal testing // *Prenat. Diagn.* 2013. Vol. 33. P. 1207–1210. doi: 10.1002/pd.4212
- 49.** Pan M., Li F.T., Li Y. et al. Discordant results between fetal karyotyping and non-invasive prenatal testing by maternal plasma sequencing in a case of uniparental disomy 21 due to trisomic rescue // *Prenat. Diagn.* 2013. Vol. 33. P. 598–601. doi: 10.1002/pd.4069
- 50.** Benn P., Malvestiti F., Grimi B. et al. Rare autosomal trisomies: comparison of detection through cell-free DNA analysis and direct chromosome preparation of chorionic villus samples // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. Vol. 54. P. 458–467. doi: 10.1002/uog.20383
- 51.** Pertile M.D., Halks-Miller M., Flowers N. et al. Rare autosomal trisomies, revealed by maternal plasma DNA sequencing, suggest increased risk of feto-placental disease // *Sci. Transl. Med.* 2017. Vol. 9. No. 405. P. eaan1240. doi: 10.1126/scitranslmed.aan1240
- 52.** Bianchi D.W., Chudova D., Sehnert A.J. et al. Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult maternal malignancies // *JAMA.* 2015. Vol. 314. P. 162–169. doi: 10.1001/jama.2015.7120
- 53.** Curnow K.J., Wilkins-Haug L., Ryan A. et al. Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 212. P. 79.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.012
- 54.** Wapner R.J., Babiary J.E., Levy B. et al. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 212. P. 332.e1–332.e339. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.041
- 55.** Grace M.R., Hardisty E., Dotters-Katz S.K., Vora N.L., Kuller J.A. Cell-free DNA screening: complexities and challenges of clinical implementation // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2016. Vol. 71. P. 477–487. doi: 10.1097/OGX.0000000000000342
- 56.** Committee on Genetics Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 640: Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy // *Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 126. No. 3. P. e31–7. doi: 10.1097/AOG.0000000000001051
- 57.** Gregg A.R., Skotko B.G., Benkendorf J.L. et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics // *Genet. Med.* 2016. Vol. 18. No. 10. P. 1056–65. doi: 10.1038/gim.2016.97

58. Di Renzo G.C., Bartha J.L., Bilardo C.M. Expanding the indications for cell-free DNA in the maternal circulation: clinical considerations and implications // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019. Vol. 220. P. 537–542. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.009
59. Di Renzo G.C., Luis Bartha J., Bilardo C.M. More research is needed prior to the implementation of genome-wide cell-free DNA testing in specific populations (Response to letter L19-020A: Confined placental trisomy detection through cell-free DNA in the maternal circulation: Benefit for pregnancy management) // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019. Vol. 221. No. 3. P. 287. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.031
60. Benn P., Borrell A., Chiu R.W. et al. Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis // *Prenat. Diagn.* 2015. Vol. 35. No. 8. P. 725–734. doi: 10.1002/pd.4608
61. Jani J.C., Gil M.M., Benachi A. et al. Genome – wide cfDNA testing of maternal blood // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 55. No. 1. P. 13–14. doi: 10.1002/uog.21945
62. De Wergifosse S., Bevilacqua E., Mezela I. et al. Cell-free DNA analysis in maternal blood: comparing genome-wide versus targeted approach as a first-line screening test // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2019. Vol. 13. P. 1–10. doi: 10.1080/14767058.2019.1686478
63. Wilson J.M.G., Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968 [дата обращения: 19.01.2021]. Доступ по ссылке: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>
64. Suciú I.D., Toader O.D., Galeva S., Pop L. Non-invasive prenatal testing beyond trisomies // *J. Med. Life.* 2019. Vol. 12. No. 3. P. 221–224. doi: 10.25122/jml-2019-0053
65. Han B.W., Yang F., Guo Z.W. et al. Noninvasive inferring expressed genes and in vivo monitoring of the physiology and pathology of pregnancy using cell-free DNA // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 29. P. S0002–9378(20)30985-6. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.104
66. Баранов В.С., Кащеева Т.К., Кузнецова Т.В. Достижения, сенсации и трудности пренатальной молекулярно-генетической диагностики // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016. Т. 65. № 2. С. 70–80. doi: 10.17816/JOWD65270-80
67. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Кащеева Т.К., Иващенко Т.Э. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы. 3-е изд. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2020.
68. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [дата обращения: 19.01.2021]. Доступ по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025>
69. Dondorp W., de Wert G., Bombard Y. et al.; European Society of Human Genetics; American Society of Human Genetics. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening // *Eur. J. Hum. Genet.* 2015. Vol. 23. No. 11. P. 1438–1450. doi: 10.1038/ejhg.2015.57
70. Skotko B.G., Allyse M.A., Bajaj K. et al. Adherence of cell-free DNA noninvasive prenatal screens to ACMG recommendations // *Genetics in Medicine.* 2019. Vol. 21. No. 10. P. 2285–2292. doi: 10.1038/s41436-019-0485-2
71. Skotko B.G., Allyse M.A., Bajaj K. et al. Response to Johansen Taber et al. // *Genet. Med.* 2019. Vol. 21. P. 2660–2661. doi: 10.1038/s41436-019-0556-4
72. Баранова Е.Е., Беленикин М.С., Жученко Л.А., Ижевская В.Л. Неинвазивные пренатальные тесты: европейские и американские рекомендации по применению в клинической практике // *Медицинская генетика.* 2017. Т. 16. № 8(182). С. 3–11.
73. Sachs A., Blanchard L., Buchanan A. et al. Recommended pre-test counseling points for noninvasive prenatal testing using cell-free DNA: a 2015 perspective // *Prenat. Diagn.* 2015. Vol. 35. P. 968–971. doi: 10.1002/pd.4666
74. Hill M., Johnson J.A., Langlois S. et al. Preferences for prenatal tests for Down Syndrome: an international comparison of the views of pregnant women and health professionals // *Eur. J. Hum. Genet.* 2016. Vol. 24. No. 7. P. 968–975. doi: 10.1038/ejhg.2015.249
75. Sayres L.C., Allyse M., Goodspeed T.A., Cho M.K. Demographic and experiential correlates of public attitudes towards cell-free fetal DNA screening // *J. Genet. Couns.* 2014. Vol. 23. No. 6. P. 957–967. doi: 10.1007/s10897-014-9704-9
76. Gil M.M., Giunta G., Macalli E.A. et al. UK NHS pilot study on cell-free DNA testing in screening for fetal trisomies factors affecting uptake // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 45. No. 1. P. 67–73. doi: 10.1002/uog.14683
77. Ижевская В.Л., Жученко Л.А., Заяева Е.Е. и др. Предпочтения врачей в выборе методов раннего пренатального тестирования: пилотное исследование в России // XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине. Москва, 2019. С. 13–14 [дата обращения: 19.01.2021]. Доступ по ссылке: https://docviewer.yandex.ru/view/94511273/?page=466&* = BbQw6iSQgVon4tvZhMKcl8YbKrR7InVybcI6lnhLW1haWw6Ly8xNzQ1MTQ00DU1NjA2MjY1MjQvMS4yIiwidG0bGUiOiJ0aGVzaXNfcnpzMTkucGRmliwibm9pZnJhbWUuI0mZhbHNILCJ1aWQiOiI5NDUxMTI3MylsInRzljoxNjA4MjI1NDQ2NDMwLjU5dSI6IjY5MTQ5M5MTk3MTE0OTk3MTg3MDAifQ%3D%3D
78. Баранова Е.Е., Заяева Е.Е., Жученко Л.А. и др. Результаты опроса беременных об их предпочтениях пренатальных тестов с разными характеристиками // *Медицинская генетика.* 2020. № 3. С. 74–75. doi: 10.25557/2073-7998.2020.03.74-75
79. Oepkes D., Bartha J.L., Schmid M., Yaron Y. Benefits of contingent screening vs primary screening by cell-free DNA testing: think again // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 47. P. 542–545. doi: 10.1002/uog.15758
80. Salomon L.J., Alfirevic Z., Audibert F. et al. ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 49. P. 815–816. doi: 10.1002/uog.17483
81. Abovsleiman C., Lismonde A., Jani J.C. Concerns following rapid implementation of first-line screening for aneuploidy by cell-free DNA analysis in the Belgian healthcare system // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. Vol. 53. No. 6. P. 847–848. doi: 10.1002/uog.20280
82. Van Opstal D., van Maarle M., Lichtenbelt K. et al. Origin and clinical relevance of chromosomal aberrations other than the common trisomies detected by genome-wide NIPS: results of the TRIDENT study // *Genet. Med.* 2018. Vol. 20. P. 480–485. doi: 10.1038/gim.2017.132
83. Nicolaidis K.H., Wright D., Poon L.C. et al. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 42. No. 1. P. 41–50. doi: 10.1002/uog.12511
84. Chitty L.S., Wright D., Hill M. et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units // *BMJ.* 2016. Vol. 354. P. i3426. doi: 10.1136/bmj.i3426

- 85.** Miltoft C.B., Rode L., Ekelund C.K. et al. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 51. No. 4. P. 470–479. doi: 10.1002/uog.17562
- 86.** Nicolaides K.H., Spencer K., Avgidou K. et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 25. P. 221–226. doi: 10.1002/uog.1860
- 87.** Kagan K.O., Etchegaray A., Zhou Y. et al. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21 // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 34. P. 14–18. doi: 10.1002/uog.6412
- 88.** Kagan K.O., Hoopmann M., Hammer R. et al. Screening for chromosomal abnormalities by first trimester combined screening and noninvasive prenatal testing // *Ultraschall Med.* 2015. Vol. 36. P. 40–46. doi:10.1055/s-0034-1385059
- 89.** Santorum M., Wright D., Syngelaki A. et al. Accuracy of first trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13 // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 49. No. 6. P. 714–720. doi: 10.1002/uog.17283
- 90.** Kagan K.O., Sonek J., Wagner P., Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017. Vol. 296. No. 4. P. 645–651. doi: 10.1007/s00404-017-4459-9
- 91.** Miranda J., Paz y Miño F., Borobio V. et al. Should cell-free DNA testing be used in pregnancy with increased fetal nuchal translucency? // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 55. No. 5. P. 645–651. doi: 10.1002/uog.20397
- 92.** Bardi F., Bosschieter P., Verheij J. et al. Is there still a role for nuchal translucency measurement in the changing paradigm of first trimester screening? // *Prenatal. Diagnosis.* 2020. Vol. 40. P. 197–205. doi: 10.1002/pd.5590
- 93.** Kagan K.O., Sroka F., Sonek J. et al. First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 51. No. 4. P. 437–444. doi: 10.1002/uog.18905
- 94.** Sonek J.D., Kagan K.O., Nicolaides K.H. Inverted pyramid of care // *Clin. Lab. Med.* 2016. Vol. 36. No. 2. P. 305–317. doi: 10.1016/j.cl.2016.01.009
- 95.** Nshimyumukiza L., Menon S., Hina H. et al. Cell-free DNA noninvasive prenatal screening for aneuploidy versus conventional screening: a systematic review of economic evaluations // *Clin. Genet.* 2018. Vol. 94. P. 3–21. doi: 10.1111/cge.13155
- 96.** Емельяненко Е.С., Ветрова Н.В., Масюк С.В. и др. Клиническая и экономическая эффективность методов пренатальной диагностики хромосомных аномалий // *Доктор.Ру.* 2016. № 3 (120). С. 43–51.
- 97.** Nicolaides K.H., Syngelaki A., Poon L.C. et al. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing // *Fetal Diagn. Ther.* 2014. Vol. 35. No. 3. P. 185–192. doi: 10.1159/000356066
- 98.** Gil M.M., Quezada M.S., Bregant B., et al. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 42. P. 34–40. doi: 10.1002/uog.12504
- 99.** Gil M.M., Revello R., Poon L.C. et al. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 47. No. 1. P. 45–52. doi: 10.1002/uog.15783
- 100.** Cotarelo-Pérez C., Oancea-Ionescu R., Asenjo-de-la-Fuente E. et al. A contingent model for cell-free DNA testing to detect fetal aneuploidy after first trimester combined screening // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. X.* 2019. Vol. 1. P. 100002. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100002
- 101.** Rose N.C., Kaimal A.J., Dugoff L., Norton M.E.; American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins — Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226 // *Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 136. No. 4. P. e48–e69. doi: 10.1097/AOG.0000000000004084
- 102.** Vossaert L., Wang Q., Salman R. et al. Reliable detection of subchromosomal deletions and duplications using cell-based noninvasive prenatal testing // *Prenatal. Diagnosis.* 2018. Vol. 38. No. 13. P. 1069–1078. doi: 10.1002/pd.5377
- 103.** Evans M.I., Evans S.M., Bennett T.A., Wapner R.J. The price of abandoning diagnostic testing for cell-free fetal DNA screening // *Prenatal. Diagnosis.* 2018. Vol. 38. P. 243–245. doi.org/10.1002/pd.5226
- 104.** Srebniak M.I., Knapen M.F.C.M., Govaerts L.C.P. et al. Social and medical need for whole genome high resolution NIPT // *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2020. Vol. 8. P. e1062. doi: 10.1002/mgg3.1062
- 105.** Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“». (Зарегистрирован 12.11.2020) [дата обращения: 19.01.2021]. Доступ по ссылке: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037>

REFERENCES

- 1.** Nikolaides K. Ul'trazvukovoe issledovanie v 11-13.6 nedel' beremennosti: perevod s angl. Saint Petersburg: Petropolis; 2007. (In Russ.)
- 2.** Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD012600. doi: 10.1002/14651858.CD012600
- 3.** Baranov VS, Kuznecova TV, Kashheeva TK, Ivashhenko TJe. Prenatal'naja diagnostika nasledstvennyh boleznej. Sostojanie i perspektivy. Saint Petersburg: Jeko-Vektor; 2017. (In Russ.)
- 4.** Analiz rezul'tatov rannego prenatal'nogo skrininga v Rossijskoj Federacii AUDIT – 2019. Informacionno-spravochnye materialy. Pis'mo MZR F No. 15-4/2963-07 11 Oct 2019. [cited: 2021 Jan 19]. Available from: <https://fma-russia.ru/img/New%20Folder/%D0%90%D0%A3%D0%94%D0%98%D0%A2-2019%20%D1%81%20%D0%BF%D0%B8%D1%81%D1%8C%D0%BC%D0%BE%D0%BC%20%D0%9C%D0%97%D0%A0%D0%A4.pdf>. (In Russ.)
- 5.** Bianchi DW, Chiu RWK. Sequencing of circulating cell-free DNA during pregnancy. *N Engl J Med.* 2018;379(5):464–473. doi: 10.1056/NEJMra1705345

6. Green ED, Rubin EM, Olson MV. The future of DNA sequencing. *Nature*. 2017;550:179–181. doi: 10.1038/550179a
7. Taglauer ES, Wilkins-Haug L, Bianchi DW. Review: cell-free fetal DNA in the maternal circulation as an indication of placental health and disease. *Placenta*. 2014;35(Suppl):S64–S68. doi: 10.1016/j.placenta.2013.11.014
8. Baranov VS, Lebedev VM, Poleev AV, Kuznecova TV. Uskorennyj prjamoj metod poluchenija metafaznyh i prometafaznyh hromosom iz kletok bioptata horiona i jembrionov cheloveka v pervom trimestre beremennosti. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 1990;110(8):196–198. (In Russ.)
9. Kazakov VI, Bozhkov VM, Linde VA, et al. Vnekletoch'naja DNK v krovi beremennyh zhenshhin. *Tsitologija*. 1995;37(3):232–236. (In Russ.)
10. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997;350(9076):485–487. doi: 10.1016/S0140-6736(97)02174-0
11. Hahn S, Lapaire O, Tercanli S, et al. Determination of fetal chromosome aberrations from fetal DNA in maternal blood: has the challenge finally been met? *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e16. doi: 10.1017/S1462399411001852
12. Neinvazivnyj prenatal'nyj DNK-skrining aneuploidij ploda po krovi materi metodom vysokoproizvoditel'nogo sekvenirovaniya. Klinicheskie rekomendacii. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;6(suppl):24. (In Russ.). doi: 10.18565/aig.2016.6.recomendations
13. Ivashchenko TE, Vashukova ES, Kozyulina PY, et al. Noninvasive Prenatal Testing Using Next Generation Sequencing: Pilot Experience of the D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55(10):1208–1213. (In Russ.). doi: 10.1134/S1022795419100053
14. Faas BH. Prenatal genetic care: debates and considerations of the past, present and future. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(8):1101–1105. doi: 10.1517/14712598.2015.1045873
15. Ericsson O, Ahola T, Dahl F, et al. Clinical validation of a novel automated cell-free DNA screening assay for trisomies 21, 13, and 18 in maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2019;39(11):1011–1015. doi: 10.1002/pd.5528
16. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):48–54. doi: 10.1002/uog.14694
17. Committee on practice bulletins — obstetrics, committee on genetics, and the society for maternal-fetal medicine. Practice bulletin No. 163: Screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2016;127(5):e123–37. doi: 10.1097/AOG.0000000000001406
18. Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45:249–266. doi: 10.1002/uog.14791
19. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50:302–314. doi: 10.1002/uog.17484
20. Mackie FL, Hemming K, Allen S, et al. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG*. 2017;124:32–46. doi: 10.1111/1471-0528.14050
21. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(1):e010002. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010002
22. Gil MM, Galeva S, Jani J, et al. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):734–742. doi: 10.1002/uog.20284
23. Wang Y, Li S, Wang W, et al. Cell-free DNA screening for sex chromosome aneuploidies by non-invasive prenatal testing in maternal plasma. *Mol Cytogenet*. 2020;13:10. doi: 10.1186/s13039-020-0478-5
24. Helgeson J, Wardrop J, Boomer T, et al. Clinical outcome of subchromosomal events detected by whole-genome noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn*. 2015;35(10):999–1004. doi: 10.1002/pd.4640
25. Martin K, Iyengar S, Kalyan A, et al. Clinical experience with a single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal test for five clinically significant microdeletions. *Clin Genet*. 2018;93:293–300. doi: 10.1111/cge.13098
26. Van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE, et al. TRIDENT-2: National implementation of genome-wide non-invasive prenatal testing as a first-tier screening test in the Netherlands. *Am J Hum Genet*. 2019;105:1091–1101. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.10.005
27. Zhang H, Gao Y, Jiang F, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(5):530–538. doi: 10.1002/uog.14792
28. Chitty LS, Hudgins L, Norton ME. Current controversies in prenatal diagnosis 2: Cell-free DNA prenatal screening should be used to identify all chromosome abnormalities. *Prenatal Diagnosis*. 2018;38:160–165. doi: 10.1002/pd.5216
29. Reiss RE, Discenza M, Foster J, Dobson L, Wilkins-Haug L. Sex chromosome aneuploidy detection by noninvasive prenatal testing: helpful or hazardous? *Prenat Diagn*. 2017;37:515–520. doi: 10.1002/pd.5039
30. Bianchi DW, Parsa S, Bhatt S, et al. Fetal sex chromosome testing by maternal plasma DNA sequencing: clinical laboratory experience and biology. *Obstet Gynecol*. 2015;125:375–382. doi: 10.1097/AOG.0000000000000637
31. Chen Y, Yu Q, Mao X, et al. Noninvasive prenatal testing for chromosome aneuploidies and subchromosomal microdeletions/microduplications in a cohort of 42,910 single pregnancies with different clinical features. *Hum Genomics*. 2019;13:60. doi: 10.1186/s40246-019-0250-2
32. Badeau M, Lindsay C, Blais J, et al. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011767. doi: 10.1002/14651858.CD011767.pub2
33. Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) — a systematic review. *Prenat Diagn*. 2017;37(6):527–539. doi: 10.1002/pd.5049
34. Wilkins-Haug L, Zhang C, Cerveira E, et al. Biological explanations for discordant noninvasive prenatal test results: Preliminary data and lessons learned. *Prenat Diagn*. 2018;38(6):445–458. doi: 10.1002/pd.5260
35. Grati FR, Malvestiti F, Ferreira JCPB, et al. Fetoplacental mosaicism: potential implications for false-positive and false-

- negative noninvasive prenatal screening results. *Genet Med*. 2014;16:620–624. doi: 10.1038/gim.2014.3
- 36.** Grati FR, Malvestiti F, Branca L, et al. Chromosomal mosaicism in the fetoplacental unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;42:39–52. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.02.004
- 37.** Grati FR, Ferreira J, Benn P, et al. Outcomes in pregnancies with a confined placental mosaicism and implications for prenatal screening using cell-free DNA. *Genet Med*. 2020;22:309–316. doi: 10.1038/s41436-019-0630-y
- 38.** Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, et al. Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis. *Prenat Diagn*. 2015;35:1117–1127. doi: 10.1002/pd.4656
- 39.** Shubina J, Trofimov DY, Barkov IY, et al. *In silico* size selection is effective in reducing false positive NIPS cases of monosomy X that are due to maternal mosaic monosomy X. *Prenat Diagn*. 2017;37(13):1305–1310. doi: 10.1002/pd.5178
- 40.** Benn P. Expanding non-invasive prenatal testing beyond chromosomes 21, 18, 13, X and Y. *Clin Genet*. 2016;90:477–485. doi: 10.1111/cge.12818
- 41.** Shubina J, Barkov IY, Stupko OK, et al. Prenatal diagnosis of Prader-Willi syndrome due to uniparental disomy with NIPS: Case report and literature review. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(10):e1448. doi: 10.1002/mgg3.1448
- 42.** Barkov IY, Shubina J, Kuznetsova M, et al. Detection of partial 4-th chromosome deletion and 12-th chromosome duplication with noninvasive prenatal DNA screening. *Prenat. Diagn*. 2018;(38):S.1–P2–25:75–76. doi: 10.1002/pd.5301
- 43.** Grati FR, Benn P. Comment on “The clinical utility of genome-wide non invasive prenatal screening”. *Prenat Diagn*. 2017;37:1050–1052. doi: 10.1002/pd.5098
- 44.** Fiorentino F, Bono S, Pizzuti F, et al. The clinical utility of genome-wide noninvasive prenatal screening. *Prenat Diagn*. 2017;37:593–601. doi: 10.1002/pd.5053
- 45.** Fiorentino F, Bono S, Pizzuti F, et al. Author's reply to Grati and Benn. *Prenat Diagn*. 2017;37:1053–1054. doi: 10.1002/pd.5136
- 46.** Benn P, Grati FR. Genome-wide non-invasive prenatal screening for all cytogenetically visible imbalances. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51:429–433. doi: 10.1002/uog.19014
- 47.** Ferreira JC, Grati FR, Bajaj K, et al. Frequency of fetal karyotype abnormalities in women undergoing invasive testing in the absence of ultrasound and other high-risk indications. *Prenat Diagn*. 2016;36:1146–1155. doi: 10.1002/pd.4951
- 48.** Wang Y, Zhu J, Chen Y, et al. Two cases of placental T21 mosaicism: challenging the detection limits of non-invasive prenatal testing. *Prenat Diagn*. 2013;33:1207–1210. doi: 10.1002/pd.4212
- 49.** Pan M, Li FT, Li Y, et al. Discordant results between fetal karyotyping and non-invasive prenatal testing by maternal plasma sequencing in a case of uniparental disomy 21 due to trisomic rescue. *Prenat Diagn*. 2013;33:598–601. doi: 10.1002/pd.4069
- 50.** Benn P, Malvestiti F, Grimi B, et al. Rare autosomal trisomies: comparison of detection through cell-free DNA analysis and direct chromosome preparation of chorionic villus samples. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54:458–467. doi: 10.1002/uog.20383
- 51.** Pertile MD, Halks-Miller M, Flowers N, et al. Rare autosomal trisomies, revealed by maternal plasma DNA sequencing, suggest increased risk of fetoplacental disease. *Sci Transl Med*. 2017;9(405):eaan1240. doi: 10.1126/scitranslmed.aan1240
- 52.** Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, et al. Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult maternal malignancies. *JAMA*. 2015;314:162–169. doi: 10.1001/jama.2015.7120
- 53.** Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, et al. Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:79.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.012
- 54.** Wapner RJ, Babiarz JE, Levy B, et al. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:332.e1–332.e339. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.041
- 55.** Grace MR, Hardisty E, Dotters-Katz SK, Vora NL, Kuller JA. Cell-free DNA screening: complexities and challenges of clinical implementation. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71:477–487. doi: 10.1097/OGX.0000000000000342
- 56.** Genetics Committee on Genetics Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 640: Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):e31–e37. doi: 10.1097/AOG.0000000000001051
- 57.** Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2016;18(10):1056–1065. doi: 10.1038/gim.2016.97
- 58.** Di Renzo GC, Bartha JL, Bilardo CM. Expanding the indications for cell-free DNA in the maternal circulation: clinical considerations and implications. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220:537–542. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.009
- 59.** Di Renzo GC, Luis Bartha J, Bilardo CM. More research is needed prior to the implementation of genome-wide cell-free DNA testing in specific populations. (Response to letter L19-020A: Confined placental trisomy detection through cell-free DNA in the maternal circulation: Benefit for pregnancy management). *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):287. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.031
- 60.** Benn P, Borrell A, Chiu RW, et al. Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn*. 2015;35(8):725–734. doi: 10.1002/pd.4608
- 61.** Jani JC, Gil MM, Benachi A, et al. Genome-wide cfDNA testing of maternal blood. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(1):13–14. doi: 10.1002/uog.21945
- 62.** De Wergifosse S, Bevilacqua E, Mezela I, et al. Cell-free DNA analysis in maternal blood: comparing genome-wide versus targeted approach as a first-line screening test. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;13:1–10. doi: 10.1080/14767058.2019.1686478
- 63.** Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968 [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>
- 64.** Suci ID, Toader OD, Galeva S, Pop L. Non-invasive prenatal testing beyond trisomies. *J Med Life*. 2019;12(3):221–224. doi: 10.25122/jml-2019-0053
- 65.** Han BW, Yang F, Guo ZW, et al. Noninvasive inferring expressed genes and in vivo monitoring of the physiology and pathology of pregnancy using cell-free DNA. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;29:S0002-9378(20)30985-6. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.104
- 66.** Baranov VS, Kashheeva TK, Kuznecova YV. Achievements, sensations and problems of molecular prenatal diagnostics. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(2):70–80. (In Russ.). doi: 10.17816/JOWD65270-80

67. Baranov VS, Kuznecova TV, Kashheeva TK, Ivashhenko TJe. Prenatal'naja diagnostika nasledstvennyh boleznej. Sostojanie i perspektivy. 3rd ed. Saint Petersburg: Jeko-Vektor; 2020. (In Russ.)
68. Federal'nyj zakon ot 21 nojabrja 2011 No. 323-FZ "Ob osnovah ohrany zdorov'ja grazhdan v Rossijskoj Federacii" [cited: 2021 Jan 19]. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025>. (In Russ.)
69. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, et al.; European Society of Human Genetics; American Society of Human Genetics. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(11):1438-1450. doi: 10.1038/ejhg.2015.57
70. Skotko BG, Allyse MA, Bajaj K, et al. Adherence of Cell-free DNA Noninvasive Prenatal Screens to ACMG Recommendations. *Genetics in Medicine*. 2019;21(10):2285-2292. doi: 10.1038/s41436-019-0485-2
71. Skotko BG, Allyse MA, Bajaj K, et al. Response to Johansen Taber et al. *Genet Med*. 2019;21:2660-2661. doi: 10.1038/s41436-019-0556-4
72. Baranova EE, Belenikin MS, Zhuchenko LA, Izhevskaya VL. Non-invasive prenatal tests: European and American recommendations. *Medical genetics*. 2017;16(8):3-11. (In Russ.)
73. Sachs A, Blanchard L, Buchanan A, et al. Recommended pre-test counseling points for noninvasive prenatal testing using cell-free DNA: a 2015 perspective. *Prenat Diagn*. 2015;35:968-971. doi: 10.1002/pd.4666
74. Hill M, Johnson JA, Langlois S, et al. Preferences for prenatal tests for Down Syndrome: an international comparison of the views of pregnant women and health professionals. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(7):968-975. doi: 10.1038/ejhg.2015.249
75. Sayres LC, Allyse M, Goodspeed TA, Cho MK. Demographic and experiential correlates of public attitudes towards cell-free fetal DNA screening. *J Genet Couns*. 2014;23(6):957-967. doi: 10.1007/s10897-014-9704-9
76. Gil MM, Giunta G, Macalli EA, et al. UK NHS pilot study on cell-free DNA testing in screening for fetal trisomies factors affecting uptake. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):67-73. doi: 10.1002/uog.14683
77. Izhevskaja VL, Zhuchenko LA, Zaiava EE, et al. Predpochtenija vrachej v vybore metodov rannego prenatal'nogo testirovanija: pilotnoe issledovanie v Rossii. In: XIII Mezhdunarodnyj kongress po reproduktivnoj medicine. Moscow; 2019:13-14 [cited: 2021 Jan 19]. Available from: https://docviewer.yandex.ru/view/94511273/?page=466&* = BbQw6iSQgVon4tvZhMKcl8YbKrR7lnVybCl6lnlhLW1haWw6Ly8xNzQ1MTQ00DU1NjA2MjY1MjQvMS4yIiwidGl0bGU0iOiJ0aGVzaXNfcnpzMTkucGRmliwibm9pZnJhbWUiOmZhbHNILCJ1aWwQ10i5NDUxMTI3MylslnRzljoxNjA4Mj1NDQ2NDMwLCJ5dSI6IjY5MTQ5MTk3MTE0OTk3MTg3MDAifQ%3D%3D. (In Russ.)
78. Baranova EE, Zayaeva EE, Zhuchenko LA, et al. A survey of pregnant women about their preferences for prenatal tests with different characteristics. *Medical Genetics*. 2020;19(3):74-75. (In Russ.) doi: 10.25557/2073-7998.2020.03.74-75
79. Oepkes D, Bartha JL, Schmid M, Yaron Y. Benefits of contingent screening vs primary screening by cell-free DNA testing: think again. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:542-545. doi: 10.1002/uog.15758
80. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, et al. ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:815-816. doi: 10.1002/uog.17483
81. Abousleiman C, Lismonde A, Jani JC. Concerns following rapid implementation of first-line screening for aneuploidy by cell-free DNA analysis in the Belgian healthcare system. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):847-848. doi: 10.1002/uog.20280
82. Van Opstal D, van Maarle M, Lichtenbelt K, et al. Origin and clinical relevance of chromosomal aberrations other than the common trisomies detected by genome-wide NIPS: results of the TRIDENT study. *Genet Med*. 2018;20:480-485. doi: 10.1038/gim.2017.132
83. Nicolaides KH, Wright D, Poon LC, et al. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(1):41-50. doi: 10.1002/uog.12511
84. Chitty LS, Wright D, Hill M, et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ*. 2016;354:i3426. doi: 10.1136/bmj.i3426
85. Miltoft CB, Rode L, Ekelund CK, et al. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(4):470-479. doi: 10.1002/uog.17562
86. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25:221-226. doi: 10.1002/uog.1860
87. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, et al. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34:14-18. doi: 10.1002/uog.6412
88. Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R, et al. Screening for chromosomal abnormalities by first trimester combined screening and noninvasive prenatal testing. *Ultraschall Med*. 2015;36:40-46. doi: 10.1055/s-0034-1385059
89. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, et al. Accuracy of first trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):714-720. doi: 10.1002/uog.17283
90. Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(4):645-651. doi: 10.1007/s00404-017-4459-9
91. Miranda J, Paz y Miño F, Borobio V, et al. Should cell-free DNA testing be used in pregnancy with increased fetal nuchal translucency? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):645-651. doi: 10.1002/uog.20397
92. Bardi F, Bosschietter P, Verheij J, et al. Is there still a role for nuchal translucency measurement in the changing paradigm of first trimester screening? *Prenatal Diagnosis*. 2020;40:197-205. doi: 10.1002/pd.5590
93. Kagan KO, Sroka F, Sonek J, et al. First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(4):437-444. doi: 10.1002/uog.18905
94. Sonek JD, Kagan KO, Nicolaides KH. Inverted Pyramid of Care. *Clin Lab Med*. 2016;36(2):305-317. doi: 10.1016/j.cll.2016.01.009
95. Nshimyumukiza L, Menon S, Hina H, et al. Cell-free DNA noninvasive prenatal screening for aneuploidy versus conventional

screening: a systematic review of economic evaluations. *Clin Genet*. 2018;94:3–21. doi: /10.1111/cge.13155

96. Emel'janenko ES, Vetrova NV, Masjuk SV, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities: Clinical- and cost-effectiveness. *Doctor.ru*. 2016;3(120):43–51. (In Russ.)

97. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(3):185–192. doi: 10.1159/000356066

98. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, et al. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42:34–40. doi: 10.1002/uog.12504

99. Gil MM, Revello R, Poon LC, et al. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1):45–52. doi: 10.1002/uog.15783

100. Cotarelo-Pérez C, Oancea-Ionescu R, Asenjo-de-la-Fuente E, et al. A contingent model for cell-free DNA testing to detect fetal aneuploidy after first trimester combined screening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;1:100002. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100002

101. Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, Norton ME; American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins — Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for fetal chromosomal abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):e48–e69. doi: 10.1097/AOG.0000000000004084

102. Vossaert L, Wang Q, Salman R, et al. Reliable detection of subchromosomal deletions and duplications using cell-based noninvasive prenatal testing. *Prenatal Diagnosis*. 2018;38(13):1069–1078. doi: 10.1002/pd.5377

103. Evans MI, Evans SM, Bennett TA, Wapner RJ. The price of abandoning diagnostic testing for cell-free fetal DNA screening. *Prenatal Diagnosis*. 2018;38:243–245. doi: 10.1002/pd.5226

104. Srebniak MI, Knapen MFCM, Govaerts LCP, et al. Social and medical need for whole genome high resolution NIPT. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8:e1062. doi: 10.1002/mgg3.1062

105. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 20.10.2020 No. 1130n "Ob utverzhenii Porjadka okazaniya medicinskoj pomoshhi po profilju "akusherstvo i ginekologija"" [cited: 2021 Jan 19]. Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037>. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Елена Александровна Калашникова,**

канд. мед. наук, доцент;

адрес: Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, строение 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7861-6273>;

e-mail: elenakalash@yandex.ru

Андрей Сергеевич Глотов, д-р биол. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7465-4504>;

e-mail: anglotov@mail.ru

Елена Николаевна Андреева, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-0534>;

e-mail: e.n.andreeva@mail.ru

Илья Юрьевич Барков, канд. мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6297-2073>;

e-mail: i@barkov.ru

Галина Юрьевна Бобровник;

e-mail: bobrovnik852@yandex.ru

Елена Вячеславовна Дубровина;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2179-639X>;

e-mail: e.v.dubrovina@yandex.ru

Людмила Александровна Жученко, д-р мед. наук,

профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4918-2995>;

e-mail: mrrcm@mail.ru

AUTHORS INFO

***Elena A. Kalashnikova,**

MD, PhD, Assistant Professor;

address: 2/1, building 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7861-6273>;

e-mail: elenakalash@yandex.ru

Andrey S. Glotov, PhD, DSci (Biology);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7465-4504>;

e-mail: anglotov@mail.ru

Elena N. Andreyeva, MD, PhD, Assistant Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-0534>;

e-mail: e.n.andreeva@mail.ru

Ilya Yu. Barkov, MD, PhD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6297-2073>;

e-mail: i@barkov.ru

Galina Yu. Bobrovnik, MD;

e-mail: bobrovnik852@yandex.ru

Elena V. Dubrovina, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2179-639X>;

e-mail: e.v.dubrovina@yandex.ru

Lyudmila A. Zhuchenko, MD, PhD, DSci (Medicine);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4918-2995>;

e-mail: mrrcm@mail.ru