

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. Глозов², 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., Глозов 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

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

对母亲血液中的胎儿进行无创性产前DNA检查的目前意义及其在俄罗斯孕妇大规模筛查系统中的应用前景

© 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

该综述分析了基于母亲血液中胎儿细胞外DNA的染色体异常的无创产前筛查测试在世界不同国家的应用。讨论了该方法的诊断能力, 其局限性, 应用模型以及与使用相关的道德问题。提供了不一致结果的数据。介绍了胎儿细胞外DNA分析的全基因组变体的优势以及其在大规模筛选中的应用相关的问题。根据2019年在俄罗斯联邦四个主题进行的大规模联合产前筛查的结果, 提出了一种根据最常见的三体(21、18和13号染色体)将该方法引入俄罗斯产前诊断系统的限定模型, 作为在中度危险群体(临界值从1:100至1:500或从1:100至1:1000)的附加筛查。该群体是在各主题根据早期产前筛查的结果形成的。制定了在俄罗斯联邦主题中引入限定模型的基本要求。

关键词: 无创产前检查, 非侵入性产前检查, 胎儿的细胞外DNA, 染色体异常, 产前早期联合筛查。

引用本文:

Kalashnikova EA, Glotov AS, Andreyeva EN, Barkov IYu, Bobrovnik GYu, Dubrovina EV, Zhuchenko LA. 对母亲血液中的胎儿进行无创性产前DNA检查的目前意义及其在俄罗斯孕妇大规模筛查系统中的应用前景. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(1):19–50. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD56573>

收稿日期: 2021年12月27日

审稿日期: 2021年1月19日

出版时间: 2021年2月22日

作者团队用自己的著作来纪念俄罗斯产前诊断的创始人，老师，同事和同志，俄罗斯科学院通讯院士，教授，医学博士巴拉诺夫 弗拉迪斯拉夫 谢尔盖维奇先生的纪念日

绪论

染色体异常(CA)因其发生频率高，且以自发性为主，在人类先天性和遗传性疾病部分占有特殊地位。此类病症主要表现为配子发生和早期胚胎发生过程中的错误，在发病和死亡原因中占有重要地位，影响公共卫生指标。

在人类染色体病理的结构中，有45%的病例属于性染色体的非整倍性，25% - 正染色体三体性，其中最常见的是21、18、13号染色体上的三体性(Tr21, Tr18, Tr13)。临床实践中缺乏有效和安全的遗传病理矫正方法，决定了必须改进现有方法，寻找新的产前检测方法，作为大规模预防染色体疾病的主要策略。

最成功和最受欢迎的是胎儿医学基金会(FMF, 领导人 - Kypros Nicolaides教授, 伦敦)教授开发的方法，由受过专门训练和执照的专家将早期产前筛查(RPS)与超声相结合的方法，研究母血的血清标记物以及计算妊娠11-14周时染色体异常的个体风险。在计算风险时，要考虑基本风险(产妇年龄和胎龄)以及重要因素的似然比：既往史的一系列指标和产妇状况，超声和血清标记物[绒毛膜促性腺激素的游离β亚基和与妊娠相关的血浆蛋白质A(PAPP-A)] [1]。一项系统化的考科蓝综述根据上述算法分析了妊娠晚期唐氏综合征(Tr21)联合产前筛查的数据。该综述收录了31年来的152篇出版物(对8454例Tr21的164040个筛查结果)，显示筛查敏感性超过90%，假阳性结果为3-5%。这种筛查模式的效果还表现在染色体异常高危组的数值和侵入性手术的次数急剧下降，以前主要是根据产妇年龄和血清标记物指标来判断[2]。

妊娠前三个月联合筛查模型在奥特产科学，妇科学及生殖医学研究所先天性和遗传性疾病的产前诊断实验室得到成功验证，因此使得在2006年，将该技术推荐在圣彼得堡应用，以减少唐氏综合症患儿的出生频率，并到2011年35岁以上孕妇群体中Tr21的检出率达到70-80% [3]。

在俄罗斯，俄罗斯卫生与社会发展部于2009年开始根据国际标准广泛使用早期产前筛查，

并于2010-2014年期间在全国各主体分阶段实施新算法。2010年2月17日，在俄联邦总统优先国家项目和人口政策的执行情况以及国家优先项目“卫生”的部门间工作组的理事会联席会议上，提议支持在国内建立一个新的产前诊断系统。2011年，根据俄罗斯卫生部的倡议，为了对保健组织者，妇产科医生，遗传学家，超声诊断专家进行跨学科的统一培训，作为产前筛查的教育平台，在俄罗斯继续职业教育医学科学院遗传医学教研室组织“产前诊断”课程(根据2011年4月22日俄医学研究生院第63号命令)，后来分为儿科学系的一个独立的部门。

目前，作为对俄罗斯公民免费医疗国家保障方案的一部分，在妊娠早期进行大规模的产前检查，然后是计算染色体异常风险的方案，并对高危人群进行确诊(侵入性)。为所有主题提供统一软件«Astraia»，该软件不仅可以计算染色体异常的风险，还可以存储筛查结果，可以对各地区所有早期产前筛查措施的执行情况进行数字审计和质量评估。自2014年以来，根据俄罗斯卫生部儿童医疗和助产服务部审计由俄罗斯继续职业教育医学科学院进行。

到2019年，俄罗斯早期产前筛查的覆盖范围超过80%登记的孕妇，染色体异常高危人群的平均值约为2% (高危人群的边界为 $\geq 1:100$)。频繁出现的染色体异常(以Tr21为例)的检出率已从2007年的30%和2004年的12%上升到84%。在高危人群中，产前核型分析用于确诊性浸润性诊断的效率达到了30%，而2000-2009年期间则为5-6% [4]。

同时，继续研究和开发新技术，以提高产前染色体异常检测的效率。近年来，积极发展的基于对漂浮在孕妇血液中的游离(细胞外)胎儿DNA(cfDNA)分析的无创产前检测技术(NIPT)备受关注。在不到十年的期间内，用于确定胎儿遗传病理学的细胞外DNA的产前测试已经从显示研究原理的单独作品发展为对产前医学进行全球转化的提议[5]。截至2017年底，共有4到600万孕妇进行了血浆cfDNA分析以检查胎儿的非整倍体[6]。

无创产前检查的历史

NIPT的流行很大程度上是由于过去15年DNA测序技术的奇妙进步。在保持(在某些情况下改善)分析质量的同时,研究成本降低了数百万倍-人类基因组测序的成本已接近100美元,分析时间缩短至几天。这一进展的一个自然结果是,在分析孕妇血液中游离胎儿DNA微量的基础上,发展了对胎儿染色体,然后是微缺失和一些基因突变的无创检测。从怀孕的第5周开始,此类DNA出现在血液中,并且在9-10周后,其含量已足以用于NIPT。母亲血液中cfDNA的胎儿成分主要来自细胞滋养层[7],其核型通过对绒毛膜绒毛的直接制剂(或短期培养)的侵入性细胞遗传学研究进行分析[8]。

2008年,俄罗斯科学家V. I. 卡扎科夫和中国科学家卢煜明首次获得了孕妇血液中胎儿CDNA的研究结果[9, 10]。卢煜明首次展示了将下一代测序(NGS)技术用于NIPT的可能性,此后许多公司参与了该技术的开发。该方法很快得到了根本性的改进,并被美国一些领先的分子诊断中心积极采用。早在2011年11月,该方法就已经得到了国际产前诊断协会(美国)的官方支持,首先被广泛应用于唐氏病的产前筛查,随后又被广泛应用于其他常染色体(18, 13)的频繁三体性和性染色体数目异常的检测[11]。修订后,主要是由于基因组读数的增加(读数),该方法还被发现可用于染色体重排的诊断,主要是“缺失综合征”-4号染色体短臂缺失综合症(4p-, 沃夫-贺许宏氏综合症),5号染色体短臂缺失(5p-, 小儿猫叫综合症),等等。

无创产前检查已在美国,西欧和中国广泛使用。在俄罗斯,这项技术是最近才出现的。俄罗斯第一个国外技术的类似物是由Genoanalitika公司在2014年创造的,然后俄罗斯联邦卫生部库拉科夫V. I. 产科学,妇科学及围产医学中心提供了其变体[12]。2018年,原始版本开发于奥特产科学,妇科学及生殖医学研究所[13]。其他私人公司和国立研究中心尚未提出其研发成果。

如今在俄罗斯,每年约有3-4万项NIPT检查,大部分检查是在私人中心和诊所进行的,其中除了两个国家中心和五六个私人中

心外,都会将孕妇的血液样本送到国外(占所有检查的50%),并对诊断质量和结果解释不承担任何责任。

无创DNA产前检测是一个技术复杂且耗时的过程,包括如下步骤:从患者身上抽取血液样本并获取血浆、DNA提取和样本制备、测序(或其他确定非整倍体的手段)、生物信息学分析和报告编写等。该测试不能由任何PCR实验室进行。它不仅需要训练有素的实验室科学专家,还需要生物信息学专家,以及昂贵的设备和特殊条件。尽管在实验室中进行NIPT的所有阶段花费的时间不超过2.5-3天,但分析的实时时间为5-14天[14]。

细胞外DNA非侵入性筛查的主要方案

我们认为,有必要区分无创DNA产前检测(NIPS)作为以检测胎儿的染色体异常(和其他可能的遗传缺陷)的孕妇大众产前检查技术,以及NIPT作为一种测试。NIPT-筛选胎儿细胞外DNA的染色体和基因突变-使用NIPT的不同变体进行。第一变体是全基因组。为实施该测试,采用了全基因组大规模并行DNA测序技术:对包含低覆盖率(0.3-0.5X)母体和胎儿DNA的样品的基因组进行测序,并计算不同胎儿染色体的DNA片段拷贝与母体的DNA片段拷贝之比。该检测可以检测所有染色体上的非整倍体,也可以排除一些微缺失综合征。与其他检测方法相比,其主要优势是可以覆盖所有染色体异常的98%。

该测试的第二个版本是靶向的,既可以采用NGS技术(覆盖率高-200-1000X),也可以采用其他技术(如微芯片,实时聚合酶链反应(PCR)(数字PCR),“滚环”技术等[15]。在此测试的框架内,检测到某些非整倍性和相应的综合症:Tr21(唐氏综合症),Tr18(爱德华兹综合症),Tr13(巴陶氏症候群),X单体病(特纳氏综合症),克氏综合症和其他一些综合症。该检查的优点是特异性较高,但该方案检测到的胎儿染色体异常不超过80%-85%。对三个主要三体性的检测具有更适度的特征,更不用说仅对唐氏病的检测。我们认为,NIPT的后一种变体不仅从诊断的角度来看是无效的(可以检测出不超过所有异常胎儿的65%),而且实际上会误导患者,故意歪曲了染色体突变筛查的实质。

胎儿分数测定的意义。生物信息学

NIPT质量的重要标准是确定所谓的胎儿分数 (FF) - 胎儿DNA在整个母血cfDNA中的比例。胎儿分数已从怀孕第4周开始出现在母亲的血液中, 可以在7-8周内可靠地确定, 并且在9-10周时其含量足以准确检测染色体异常。FF值以不同的方法测定: 实时PCR, 甲基化模式比较, 生物信息学分析。后一种方法最常用。在1-6%的情况下, 由于FF水平较低 (<4%), 无法获得原发性NIPT的结果。NIPT的质量取决于FF测定的质量。首先, 只有FF的出现才表明孕妇的血样被检测; 其次, FF的测定作为检测本身的质量标准, 使临床医生对结果的解释有信心——筛查结果的有效性[16]。

对测试结果的信心在很大程度上取决于生物信息学分析方法。由于NIPT使用不同的测序平台 (Illumina, Thermo Scientific, BGI), 执行不同类型的测试 (全基因组, 靶向) 并且测试在不同人群中进行, 因此在临床实践中迫切需要做出那些根据自己的检验样品和双盲样品结果验证的决策。

生物信息学的任务是仔细地处理 (过滤) 数据, 多重质量控制 (针对污染, 测序质量等), 过滤非特异性位点 (胎儿性别鉴定)。专家应用不同的变体对男性和女性胎儿进行FF测定, 校正异常值以及验证样品与对照样品的符合性, 从而确保了高灵敏度和特异性, 并检测了镶嵌变异和其他异常情况。

无创DNA产前检测的敏感性, 特异性

在概述世界实践中使用NIPT的数据之前, 应该指出, 迄今为止, NIPT主要被视为一种筛查方法, 而不是诊断方法。检测的阳性结果可以让我们将孕妇归入所调查的染色体异常的高危人群, 但绝不是一个明确的诊断。因此, 阴性试验表明染色体异常的风险较低, 但并未完全排除染色体异常。

至于术语, NIPT (无创DNA产前检测) 或NIPS (无创产前筛查), 则基于前述关于该检查的筛查用途的阐述, 似乎可以合乎逻辑地认为这些定义之间并没有明显的区别。国外文献[17]通常使用 «细胞外DNA筛查试验» 或NIPS等术语, 因为它们毫不含糊地界定了该试验作为筛查试验的定位, 而NIPT这个术语在科普文

献和互联网上更为常见。在下文, 我们将使用俄语读者比较熟悉的术语“NIPT”。

关于NIPT结果的文献非常多, 因此仅关注几种大型的荟萃分析更为适宜, 其中对该方法的敏感性和特异性数据进行了综合和评估。所有荟萃分析均得出结论, 在母体血浆中使用cfDNA分析进行的NIPT是筛查单胎妊娠和双胞胎中常见的染色体异常 (三体性21、18和13[18-21]) 的高效方法。测试还用于筛查胎儿性染色体异常并确定其性别 (验证数据不足) [20, 23]。NIPT方法也可以成功用于筛选一组特定的与潜在的严重临床表型相关的亚微观复发性 (非唯一性) 微缺失[24, 25]。

频繁三体性

表1列出了基于胎儿cfDNA研究的根据敏感性和假阳性NIPT结果的几项荟萃分析的数据。荟萃分析设计, 著作排除标准和统计数据处理方法不同。

从表中可以看出, 对大量出版物的分析表明, 使用胎儿cfDNA的NIPT在单胎妊娠中对唐氏综合症的敏感性非常高, 而在单胎妊娠中的对爱德华氏综合征和巴陶氏症候群的敏感性稍低。这些指标在有关双胞胎作品较低[22]。由于假阳性结果的百分率低, 在绝大多数出版物中NIPT的特异性很高, 范围在98-99.9% (表中未显示)。

Gil等合著者指出, 在胎儿血液中使用胎儿cfDNA检测筛查21三体性优于所有其他传统筛查方法, 具有更高的灵敏度和更低的假阳性率[18]。同时, 对18号和13号三体和性染色体非整倍体的筛选效率显著低于21号三体。

在一项更新的荟萃分析[19]中, 其中包括更多的出版物, 并基于更严格的纳入标准 (有关新方法的临床验证或将NIPT引入非整倍性筛选算法的数据, 其中提供了85%以上的研究人群的妊娠结果的数据), 注意到频繁染色体异常的检测灵敏度提高, 假阳性结果显著下降。报告的性染色体非整倍体病例数量太少, 无法准确评估筛查的效果。

在一项针对普通 (无选择性) 产科群体应用NIPT的研究的荟萃分析中, 妊娠前三个月的敏感率明显较低[21]。

在筛查中, 尤其是对于罕见疾病 (包括染色体异常), 非常重要的一项是阳性结果的阳性

表1 荟萃分析设计, 作品排除标准和统计数据处理方法不同

病种	灵敏度, %	假阳性结果, %	来源
21-三体	99.2	0.09	[18] (2011-2015年, 37篇经过同行评审的出版物)
18-三体	96.3	0.13	
13-三体	91.0	0.13	
X单体	90.3	0.23	
性染色体非整倍性 (其他)	93.0	0.14	
21-三体	99.7	0.04	[19] (2011-2016年7759份出版物中的35份)
18-三体	97.9	0.04	
13-三体	99.0	0.04	
X单体	95.8	0.14	
性染色体非整倍性 (其他)	100	0.004	
21-三体	99.3	-	[21] (2007-2015年2012份出版物中的41份)
18-三体	97.4	-	
13-三体	97.4	-	
21-三体	95.9	0.09	[21] 每100,000例孕妇的无选择性产科群体的计算
18-三体	86.5	0.15	
13-三体	77.5	0.04	
21-三体	97	0.03	[21] 每10,000例怀孕的高危人群的计算
18-三体	93	0.03	
13-三体	95	0.007	
21-三体	99.4		[20] (1997-2015年4433份出版物中的117份)
18-三体	97.7		
13-三体	90.6		
X染色体单体	92.9		
21-三体	98.2	0.05	[22] (2011-2016年8份出版物) 多胞胎怀孕 (双胞胎) 数据
18-三体	88.9	0	
13-三体	66.7	0.20	

预测值 (PPV) 或预后值 (值), 即阳性结果意味着患病的可能性。泰勒-菲利普斯等合著者为频繁三体的NIPT计算了总结的阳性预测值。对无选择性产科群体和高危孕妇群体的数值不同: Tr21-82和91%, Tr18-37和84%, Tr13-49和87% [21]。Maki等合著者指出, 由于这项研究中所包括群体的疾病患病率存在差异, 因此他们在荟萃分析中未提供PPV值 [20]。最近的研究或前瞻性研究中给出了普通人群较低的PPV值, 如Tr13为53% [26], Tr13为33%, Tr18为77% [27]。

性染色体非整倍性

Chitty等合著者的概述提供了性染色体上的NIPT数据。据报道, 45, X, 47, XXX, 47, XXY和47, XXY的敏感性存在显著波动 (从50%到100%), 但是由于阴性病例在出生后并未进行核型分析, 因此真正的敏感性仍然未知 [19, 29, 30]。在不

同的研究中, 针对性染色体失衡的假阳性结果所占的比例也不同, 为0.12-1.1%; 对于45, X, PPV为9%至40%; 对于其他性染色体畸变PPV为7%至90% [23, 28, 31]。

无创DNA产前检测作为筛查

近年来, NIPT的成功商业推广和在患者和妇产科医生中的极大普及, 引起了对NIPT在产前诊断中地位的长期而激烈的专业争论, 并提供了基于其结果进行诊断的机会。如上所述, 目前讨论已达成了一个共识, 即对胎儿cfDNA进行染色体异常分析是一种筛查, 而不是一种诊断方法。

首先, 不能忽视个别研究和荟萃分析关于在许多著作中提供材料偏颇的结果, 这些著作证明了NIPT具有很高甚至独特的诊断价值。例如, Maki等合著者无法评估文献中提供的某些数据是否符合质量标准, 因为在

多数著作中均未明确报道。他们强调，假阳性结果和假阴性结果以及未回答的数据（失败测试）在大多数被分析的文章中的信息不足。在117项研究中的84项中，作者考察了无选择性产科群体，而在117项研究中的28项中，孕妇是从胎儿染色体异常高危人群中随机挑选的[20]。泰勒-菲利普斯（Taylor-Phillips）等合著者指出，荟萃分析中的数学质量评估显示，所纳入的研究具有较高的主观性风险，并且所提供的图表表明出版物中存在偏见的迹象。在普通（无选择性）产科群体的研究中，以及在妊娠的前三个月和包括前瞻性病史分析的队列研究中，NIPT的敏感性均较低。结论是，对这些研究结果应谨慎解释[21]。

Gil等合著者[19]指出，大多数选定的研究被归类为有偏见的高风险，因为：1）未明确声明样品是如何采集的—按顺序或随机；2）一些研究没有明确说明NIPT结果是在事先不了解胎儿核型或妊娠结局的情况下获得的；3）在大多数情况下都不可考虑基于新生儿的临床检查，而不是基于核型分析的假设性染色体没有异常的研究，因为性染色体非整倍体的新生儿，与21、18、13三体的情况不同，往往表型正常；4）在大多数著作中，要么未介绍所有妊娠结果，要么在所有情况下确定结果的方法并不相同。

加拿大作者[32]在Cochrane图书馆的系统综述中，发现NIPT荟萃分析的敏感性和特异性结果具有相似性，但强调检测的综合敏感性、特异性和相关预测值不能作为特定患者的结果为阳性时一定会有病理或如果是阴性，则无病理的证据。重要的是，在临床实施实验室开发的NIPT之前，必须根据公认的临床实验室分子诊断方法对该方法进行充分验证。作者指出，研究的方法学质量普遍较差，存在较高的偏见风险，尤其是在患者选择、研究描述、记录时间和结果验证方面。

其次，这是为什么NIPT仅被认为是一种筛查方法的主要原因之一，与胎儿或新生儿的核型相比，存在基因相异性结果。

基因相异性结果

在许多研究中提到的假阳性和假阴性结果的最常见原因包括：确诊或假定FF低。确认胎儿或母亲的染色体镶嵌性；母体DNA区域拷贝数的变异（CNV）；技术和人为因素。在大多数的情况下，无法确定原因。

Hartwig等合著者发表了文献的系统综述，包括2013-2016年的22部著作，详细介绍了常染色体非整倍体的假阳性和假阴性NIPT结果[33]。收集并分析了206例NIPT结果与胎儿或新生儿的核型差异的案例。在206例

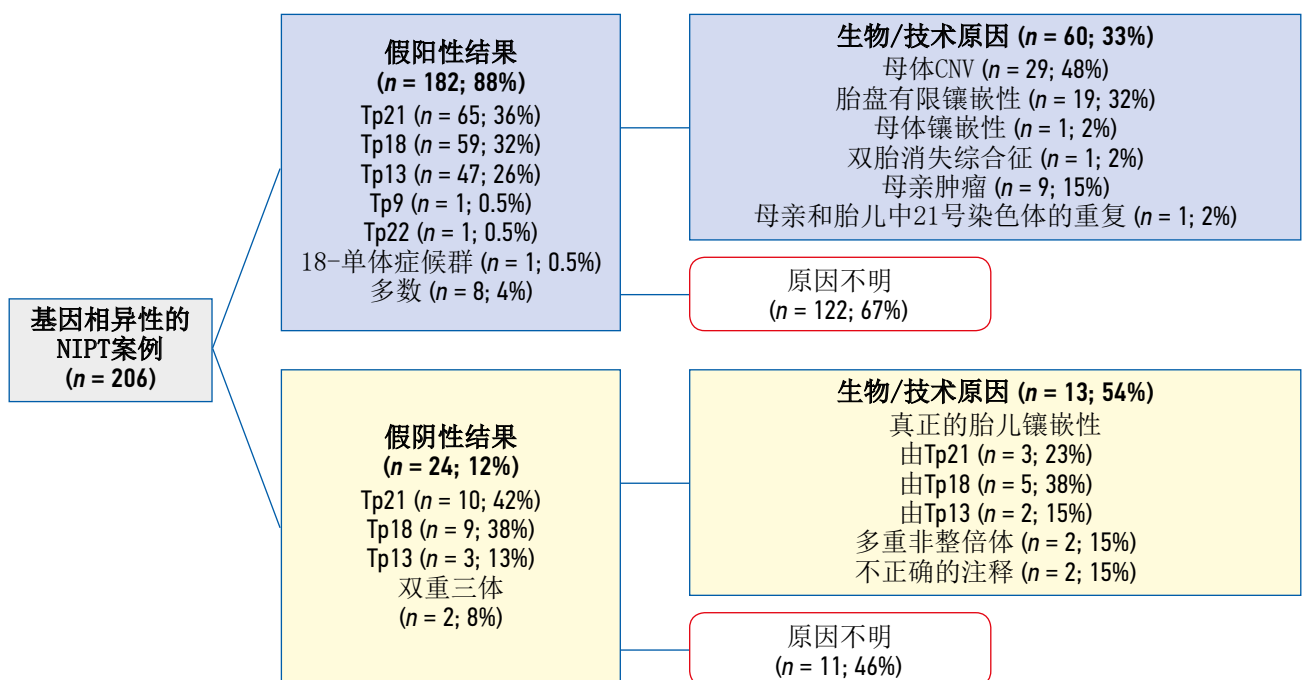


图1 无创产前检测的不一致的结果 ([33])。NIPT - 无创产前检测；CNV - DNA片段拷贝数的变体；Tr21、18、13、9、22，分别为21、18、13、9、22号染色体上的三体

表2 根据2017-2019年莫斯科市卫生管理局家庭计划及生殖中心无创产前检测与胎儿核型不一致的结果

染色体异常的病种	NIPT阳性结果不一致的数量	PPZ, %
Tr21	4/89 (4.5%)	96
Tr18	2/11 (18%)	82
Tr13	2/5 (40%)	60
性染色体的非整倍性, 包括X染色体的单体性	7/15 (46.7%) 6/8 (75%)	53 25
一共	15/120 (12.5%)	88

注: NIPT - 无创产前检测; PPZ-阳性结果的预测值(值); Tr21, Tr18, Tr13-染色体21、18和13的三体性。

病例中, 有182例(88%)为假阳性, 有24例(12%)为假阴性。NIPT和胎儿核型之间差异的原因如下: 生物的, 技术的(人为因素, 技术和试剂, 生物信息), 未知的。其中, 最常见的是生物原因。其中包括: 胎盘有限镶嵌性, 母体镶嵌性和嵌合性, 双胎消失综合征, 母体CNV, 母体癌症(图1)。

2017-2019年莫斯科市卫生管理局家庭计划及生殖中心患者的NIPT数据分析代表俄罗斯基因相异性数据(测试: Panorama, Prenetix, Veracity, Veragene; 实验室: Genomed, Genetiko, Genoanalitika, Natera, NIPD Genetics, Medicalgenomics)。在随后的侵袭性诊断中, 其中包括羊水细胞的染色体分析, 分析了120例五个染色体(Tr21、18、13, 性染色体)和胎儿核型的NIPT阳性结果不符。在120例中, 15例(12.5%)为假阳性(表2)。还对PPH进行了计算, 根据染色体异常的不同, PPH的变化很大, 这对检测后的咨询很重要。由于缺乏关于无高危NIPT妇女妊娠结局的数据, 无法追踪假阴性结果。

在Wilkins-Haug及其合著者的著作中分析了cfDNA结果与胎儿核型之间差异的生物学原因, 他们使用数字液滴PCR研究了母亲, 新生儿和胎盘的样本。原因包括: 肾脏移植, 双胎消失综合征, 癌症, 局限性胎盘和真性胎盘镶嵌症的病例。著作的结论: 在超过一半的病例中, 包括在对生物样品的研究和对母亲临床病史的研究中, 可以根据cfDNA查明不整合NIPT的假想的生物原因[34]。

意大利细胞遗传学详细研究了胎盘染色体镶嵌问题[35-38]。Malvestiti等合著者介绍了一项14年的60347个绒毛膜绒毛(VC)核型样本的研究结果。对于每个活检样品, 都对两层胎盘进行分析(细胞滋养层-“直接”分析或昼夜栽

培和间充质细胞-在长期栽培条件下)。共发现1317例绒毛膜绒毛的镶嵌性(2, 18%)。在这些病例中, 随后进行了羊膜穿刺(在1317例镶嵌症病例, 有1001例可以进行羊膜细胞核型分析)。1001例镶嵌性中, 真性镶嵌性的发生率为13%, 胎盘特异性嵌合体为87%, 单亲二体为2.1%。胎盘特异性嵌合体的发生率取决于染色体异常的类型。对Tr21(2%)和Tr18(4%)较少见, 对Tr13(22%)和单体X(59%)较多见。鉴于这些发现, 作者对NIPT阳性后的侵入性诊断方法提出了一些建议。例如, 对于Tr21和Tr18病例, 建议进行VC活检(有2-4%的几率发现胎盘特异性嵌合体), 而对于Tr13和单体X, 如果超声检查没有病理的迹象, 则建议进行羊水穿刺, 以确定胎儿的真实核型(38)。

尤其是对性染色体, 不同结果尤为常见[35, 36, 38]。Chitty等合著者[28]的综述指出NIPT在性染色体上结果不一致的原因: 性染色体上的胎盘局限性和真性胎镶嵌性; 母体性染色体异常(数量和结构); 随着母体年龄的增加, X染色体的指数性丢失。作者认为, 这些因素都会导致vcDNA筛查结果假阳性, 并增加了不必要的入侵次数。

母体非整倍性是NIPT中假阳性X染色体单倍体检查结果的常见原因。如果母亲的所有细胞都是非整倍体, 那么不难区分与胎儿无关的X染色体母体非整倍体, 因为在细胞外DNA研究中检测到的X染色体片段异常多血浆。然而母体X染色体单体常以镶嵌形式出现, 在这种情况下, 非侵入性检查的母体非整倍体可能与胎儿来源的非整倍体无法区分。如果NIPT数据显示X染色体非整倍体的风险较高, 可以通过使用补充分析算法来提高研究的准确性。这种算法是基于胎儿和母体DNA长度分布的不匹配, 它们彼此不同--胎儿DNA片段通常比母体DNA短。当短

的DNA片段被选择用于分析，在水果来源的非整倍体的情况下，水果DNA增加“有效”的部分。如果测试样品中的非整倍性来源于母体，则水果DNA的比例保持不变。额外的分析阶段可以确定DNA筛查结果是由于母亲的核型特征所致，从而显著提高研究的阳性预测价值[39]。

罕见的染色体异常，较大的部分染色体异常，微缺失/微重复。全基因组无创产前检测

对一大套指南和一些关于NIPT使用的基础和临床研究的回顾性分析表明，除了最常见的三体外，该检测可以扩展到其他广泛的染色体异常，尤其是随着全基因组NIPT (pgNIPT) 的引入。

所指出的染色体异常范围包括不平衡的染色体重排、罕见的常染色体三体(rATs)、超数标记染色体以及微缺失和微重复。这些异常都很罕见，但总体上来说它们是相对普遍的，尤其是在产前诊断标本中[40]。这些异常在临床上可表现为自然流产，胎儿畸形或妊娠并发症。

这些发现的临床相关性是科学争论的主题，对于《罕见《染色体异常的高风险患者的随访，目前还没有公认的建议。尽管一些作者认为罕见的常染色体非整倍性可能表明胎儿胎盘疾病的风险增加，并且对产前检查有益，但另一些研究者则认为，罕见的常染色体三体性风险增加的妊娠结局并不像预期的那样不利。然而，有证据表明，在某些情况下，只有pgNIPT的结果才能在产前检测出遗传异常的风险。一个例子是确定Prader-Willi综合征风险的情况，后来通过侵入性产前诊断得到了确认。在本例中，根据妊娠13周的pgNIPT结果，患者15号染色体三体的风险很高，频繁发生非整倍体的风险很低。产前诊断发现胎盘中15号染色体存在镶嵌现象，胎儿本身该染色体存在单亲染色体畸形，当标准细胞遗传学检查核型正常时即可观察到[41]。另一个例子是cfDNA的筛查结果显示出胎儿在4号和12号染色体上的染色体异常，针对频繁非整倍性无法不可能仅通过非侵入性筛查发现。在核型分析过程中，母亲表现出平衡的移位，涉及染色体4和12，这是胎儿核型不平衡的原因[42]。

然而，在pgNIPT中发现的许多染色体异常在临床方面上可能并不重要，因为异常细胞系

可能局限于胎盘，在胎儿组织或表型正常的父母中存在的频率可以忽略不计，或者细胞遗传学重排不会导致基因不平衡，从而显著影响胎儿或儿童表型。此外，仅限于胎盘的罕见细胞遗传学异常的鉴定通常与复杂的遗传咨询，附加的后续侵入性检测以及不确定的妊娠结局有关[36]。在这方面，pgNIPT识别所有其他染色体失衡的临床可行性似乎尚有争议[43-45]。

F. R. Benn和P. Grati[46]基于pgNIPT完全等同于滋养细胞核型分析（假设不存在假阳性或假阴性病例）的假设，研究了绒毛膜样本标准核分型检测到的一组罕见染色体异常。作者试图对母亲和胎儿进行必要的补充研究，以及在检测pgNIPT中罕见的染色体异常时可能出现的临床解释和咨询问题，以作出预后。先前公布的，在一间实验室（Tom实验室，瓦雷泽，意大利）对怀孕前三个月妇女绒毛膜绒毛样本进行的41,782个分析的结果与在同样实验室进行的由45,867个绒毛膜绒毛样本组成的重叠一组的分析的结果合并；其中在细胞滋养层和/或间充质中发现染色体镶嵌性，并在羊水中得到证实[38, 47]。仅研究那些未在当前的NIPT标准方案中包括的细胞遗传学可见的异常（即，不包括三体性21、18和13和性染色体非整倍性）。

罕见染色体异常的附加检测率为0.8%，其中rAT约为0.5%，节段非整倍性约为0.3%。预计约有0.1%的病例与非镶嵌rAT引起的早期胎儿流产有关。在需要进行羊膜穿刺术的其余0.7%的病例中，只有约0.06%的原因是胎儿异常的明确诊断（非镶嵌式不平衡的染色体重排或临床上重要的单亲二体）。所有其他病例都是由镶嵌染色体异常引起的，畸形的风险极高，或者与未经证实的结果相关，即使在羊膜穿刺术之后仍会一定程度的残留风险[46]。

染色体镶嵌作为不确定的主要原因，是绒毛活检后细胞遗传学分析中常见的发现，并且在遗传咨询方面被广泛认为是相当有问题的。例如，获得了来自胎盘不同部位的活检核型的变异性数据[48, 49]。需要注意的是，NIPT分析的是母体血液中多个凋亡滋养细胞的总DNA片段，而滋养细胞遗传学分析则是通过侵入性程序获得的特定样本中存在的细胞核型。

有大量证据表明，第16号染色体的镶嵌胎盘三体性会导致胎儿发育迟缓和先兆子痫。对于其他镶嵌rAT，这种关联是合理的，但尚未得

到证实。即使当侵入性手术在NIPT阳性后确认了真正的胎儿镶嵌术,也无法预测临床结果,如胎盘特异性嵌合体(16三体性的胎盘特异性嵌合体除外)[37]。

Benn等合著者在最近发表的10篇研究中分析了rAT的病例。通过对绒毛膜绒毛样品进行核型分析证实了阳性测试结果。作者发现,rAT的pgNIPT阳性病例的临床结果包括40%的病例未表面上正常婴儿的出生(40%),或27%病病例为流产/胎儿丢失。在研究人群中,rAT的存在与妊娠并发症(如胎儿发育迟缓和胎儿畸形)之间存在弱关联[50]。

除与21、18、13,X或Y染色体非整倍性相关的病例,在概述[51]对89,817个进行的pgNIPT,发现0.4%的染色体失衡。仅有57例患者有妊娠结局,其中有24例与流产(流产,稽留流产或宫内死亡)有关。在其余的33例病例中,有4例没有表型描述的拷贝数变异(CNV),1例有倍体型障碍的结果(以后未证实),5例具有羊膜穿刺术后经证实的真性胎儿镶嵌性的rAT(未描述妊娠结局或表型),其中1例单亲二体(普瑞德威利综合征),1例出生时先天性异常(9号染色体三体)和2例宫内发育迟缓。

全基因组NIPT可以改善对其他孕妇染色体失衡的检测,其中某些可能在临床上具有重要意义。其中包括结构性以及获得性异常,可能由恶性肿瘤所致[33, 52]。

可以预计,与靶向NIPT相比,pgNIPT将导致有限的一组染色体出现额外的假阳性结果。这些误报还可能与双胞胎消失综合征有关。考虑

到双胞胎受孕的频率很高,以及非整倍体受孕的早期丧失,此类病例的数量可能很大[53]。

使用pgNIPT时,不应低估假阴性结果的可能性。这些可能是镶嵌症的情况,其中胎儿中存在异常细胞株,但未在细胞滋养层中发现(真性的五型胎儿镶嵌症),或在细胞滋养层中代表性不足的低水平镶嵌症,这可以用现代技术检测(4-6型真性的胎儿镶嵌性)。

研究人员对使用pgNIPT检测具有临床意义的微缺失/微复制综合征的可能性感兴趣。根据某些估计,这种综合征发生在孕妇的1%以上,而与孕妇年龄无关[54]。关于全基因组筛查这些综合征的临床疗效的数据有限[55-57]。在概述著作[28, 55]中,作者指出:

- 1) 大多数结果是在不多的样本上获得的;
- 2) 灵敏度变化很大-14-97%;对于普通人群中孕妇的PPV范围为3.8%至17%(取决于综合征)(低风险),高危妊娠或有胎儿异常的超声征象的PPV范围为50%至97%;
- 3) 指征不明确的侵袭次数和父母不安程度正在增加;
- 4) 未检测到微缺失的残留风险很高,并且测试后得咨询很难。
- 5) 目前尚无关于针对大量人群微缺失综合征的cfDNA筛查测试的临床疗效的数据;
- 6) 大多数微缺失和重复很少见,尚未确定其患病率,在产前期无法可靠地预测临床症状。

标准cfDNA筛选模型中频繁包含其他染色体非整倍性三体性和微缺失综合症后果如图2所示[28]。

当NIPT扩展到包括微缺失,性染色体异常和罕见的常染色体三体性时,所有染色体异常

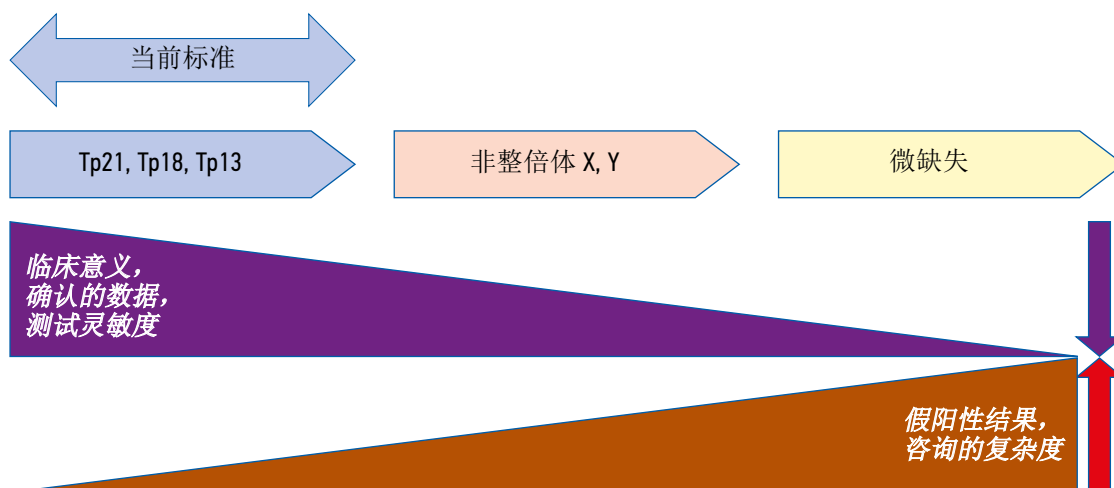


图2 临床意义, 确认的数据, 筛查测试灵敏度Tr21, Tr18, Tr13-分别是21、18和13号染色体的三体性; FPR-假阳性结果

的筛查敏感性率将从约99%（对于Tr21）降低到60%。灵敏度的降低将伴随着假阳性的增加，从~0.14到>1.5%（见图2）。由于迄今为止关于NIPT有效性的证据大多来自于高危妊娠的研究，如果向所有孕妇提供筛查，其敏感性会更低[28]。作者警告临床相关性下降，验证数据减少或缺乏，咨询工作复杂化，父母焦虑增加以及临床指征不明确的侵袭发生率增加。研究人员建议在将pgNIPT引入广泛的临床实践之前进行更多的临床试验的立场似乎是合理的（43, 58-60）。

来自9个欧洲国家的权威作者小组对pgNIPT的临床使用发表了集体意见[61]。有证据表明，母体血液中的cfDNA检测可为单胎妊娠和双胎妊娠[18、19、22]均存在Tr21以及较小程度的Tr18和Tr13提供有效预后，这导致一些国家在临床上应用该检测，通常是在妊娠前三个月通过联合筛查预选的高危和中危妇女。然而，在比利时和荷兰，为所有孕妇提供cfDNA测试，以作为早期联合筛查的替代方法。该测试用于全基因组变异中，以便除了筛查性染色体的三个主要三体性和非整倍性外，还鉴定临床上显著性的罕见常染色体三体性和其他分段（部分）染色体非整倍性。在荷兰进行的pgNIPT测试第一年的分析结果（TRIDENT-2研究）包括56,818名孕妇。在207名（0.4%）妇女中，RAT（ $n = 101$ ），部分染色体非整倍性（ $n = 95$ ）或复杂染色体异常（ $n = 11$ ）呈阳性反应[26]。

在101个rAT中，随后确认了6个（6%），但其中只有一个与异常表型有关。在95个部分染色体非整倍体中，已确认29个（35%），由于未进行超声检查，因此未描述胎儿结构异常的数目。在另外7例与母亲的恶性或癌前肿瘤相关的病例中，尚未确定阳性测试结果的临床合理性。但是，阳性检测结果难免会引起焦虑，需要对胎儿和母亲进行更多的检查，并且在某些情况下，导致决定在检查结束前终止妊娠。

因此，根据作者[61]的说法，TRIDENT-2研究表明，目前，针对所有遗传失衡的全基因组筛查的益处似乎并未超过潜在的负面影响，即使是以研究为目的，临床实施从伦理角度来看可能是有问题的。

在比利时进行的一项涉及3373名妇女的pgNIPT研究中，除了常见的染色体异常外，

还发现了28例（0.8%）其他染色体异常。这些病例包括4例性染色体非整倍体、6例rAT和1例罕见的常染色体单体，均未在胎儿或新生儿中确认，还有17例大型或亚显的部分染色体异常，其中3例在羊膜细胞中确认[62]。在所有28例病例中，均未观察到临床病理。

在讨论pgNIPT[61]的大规模应用的经验时，作者提出了协同一致的立场并指出：

- 1) 筛查阳性孕妇的数量有所增加，尽管事实上NIPT最初是为了减少了频繁出现染色体异常的危险人群而开发的，而且对于临床意义不明的病例，侵入性干预的频率也有所增加，即使在侵入性手术后，其诊断可能仍不确定；
- 2) 对于异质染色体异常库的临床意义以及在出现阳性结果时的进一步建议都存在不确定性；
- 3) 大规模平行测序的实验室规程存在异质性（缺乏标准化）；
- 4) 由于信息不够清晰，因此在父母征得其知情同意之前，有必要在咨询父母时解决道德和法律问题。事实上，妇女已经在没有明确了解pgNIPT的局限性和缺点的情况下接受了pgNIPT，而临床上的决策是基于与临床相关性不确定的结果。此外，即使在确认胎儿核型正常、超声检查结果正常的情况下，因NIPT结果呈阳性而增加自愿终止妊娠的比例，也存在伦理上的担忧；
- 5) pgNIPT与世界卫生组织的筛查原则相抵触[63, 64, 59]。

最后，作者指出，虽然应始终鼓励科学研究，但应仔细权衡实施pgNIPT筛查的利弊。卫生保健提供者和补贴机构有责任在批准将pgNIPT纳入国家可报销筛查计划的筛查算法获得批准之前，提供更可靠的证据和组织策略[61]。

因此，有问题仍未解决：pgNIPT是否有临床效益？pgNIPT能否为预测妊娠并发症提供临床见解？显然，该筛查测试可能会发现一些其他临床上显著的不平衡染色体异常，这些异常是无法通过其他方式检测到的，但浸润性检测结果或可能在超声上发现的胎儿异常除外。然而，这应与更多的诊断不明确的病例相关联，即使建议后续的侵入性检查和超声检查。这种情况与经常性常染色体三体性和复

发性微缺失的拟议NIPT技术有根本区别, 后者的表型明确, 随后的绒毛膜绒毛取样或羊膜穿刺术几乎总能提供明确的诊断。

虽然使用pgNIPT作为染色体异常的全面筛查的前景仍有很大的争议, 但对该技术在未来妊娠筛查项目中的潜力进行审查似乎至关重要。由于这项技术涉及所有细胞外DNA的测序, NIPT的整个基因组“版本”具有某些附加功能。特别是孕妇的血浆中不仅含有胎儿的DNA, 还含有母体DNA的某些片段, 其中包括癌性DNA、线粒体DNA以及病毒和细菌的基因组片段。而且, 如果使用pgNIPT来检测细菌负荷或在早期肿瘤筛查中将其作为“零点»的有效性是一个大问题, 那么“非专业”使用该技术的其他领域非常有前景: 检测线粒体DNA的突变, 病毒载量, 根据对孕妇DNA的个别位点的分析(先兆子痫, 妊娠糖尿病, 胎儿发育迟缓和巨大儿)[65]对主要产科问题的风险评估。当然, 此类解决方案应在随机科学研究的框架内进行测试。引入新技术(处理pgNIPT数据的方法)是国家机关的责任。这些国家机关不仅使用NIPT, 而且还使用侵入性产前诊断方法(核型分析, FISH, aCGH等)进行测试所必需的其他技术, 并拥有广泛的专家, 如遗传学家, 分子遗传学家, 产科医生和妇科医生以及领有执照的超声专家。

显然, NIPT作为筛查的任何选择都意味着政府认可的参考中心将参与该方法质量的外部评审, 并监督该领域科目研究项目的结果, 因为假阳性结果可能会导致正常妊娠的错误终止。

无创产前检测的局限和禁忌症

NIPT的禁忌症是母体恶性肿瘤、母体器官和组织移植、母体放射或免疫治疗(包括造血干细胞治疗)、检查前3个月内稽留流产、双胎消失综合征(多胎妊娠早期一名发育中的婴儿的自然流产或流产)。相对禁忌症: 使用低分子量肝素治疗(需停用肝素制剂3-4天或下次注射肝素前采血做NIPT)、使用抗病毒药物治疗(下次使用抗病毒药物前需要采血)、近6个月内输血、不到3个月前的手术和外伤(例如流产)。

NIPT也有其局限, 可能导致缺乏反应, 不可靠或解释困难。其中包括低FF(低于4%), 多胎妊娠(两个或更多胎儿), 胎儿或母体镶

嵌症, 平衡的染色体结构重排(重排后遗传物质的数量没有变化, 没有外在表现, 本研究无法确定)和染色体的小型的不平衡结构重排(三倍体和四倍体, 与非整倍体无关的单基因和其他遗传疾病)[66]。

NIPT的失败率相对较高(1.4~5.4%), 这是由于孕妇血液中胎儿cfDNA的含量较低而引起的, 尤其是在肥胖女性中[67]。这是由于大量的循环血液, 同时由于脂肪细胞的过度分解, 孕妇本身的cfDNA含量增加了。然而, 与肥胖妇女相比, 由于肌肉质量增加而使体重指数升高的孕妇胎儿来源的cfDNA值较高。

NIPT在患有恶性和良性肿瘤的患者中给出了广泛的假阳性结果。大多数情况下, 这些表现是以检测到多种染色体异常的形式出现。

NIPT的严重困难是由于母亲或胎儿的染色体镶嵌性/嵌合性, 双胞胎, 近亲结婚, 虚假的父性而引起的。在镶嵌性的情况下, NIPT结果的可靠性取决于非整倍体细胞的水平。根据俄罗斯作者的经验, NIPT可以检测出镶嵌体中超过40%的21号染色体三体[67]。

应该注意的是, 在NIPT期间可以确定胎儿的性别。然而, 我们认为, 除了性染色体异常和与性别有关的疾病外, 根据2011年11月21日第323号联邦法律»关于保护俄罗斯联邦公民健康的基础»第56条, 仅在怀孕12周后才能报告胎儿性别, 以避免人工终止妊娠[68]。

无创产前检测道德问题

NIPT的积极实施要求考虑到该技术的大规模或选择临床实施所必需的大量条件。其中包括法律地位、方法的标准化和诊断机会的定义、提供所有测试疾病的诊断特征、提供关于阳性和阴性结果的预后意义的公开和不断更新的信息、实验室测试的外部独立质量控制、结果监测以及专家、专门小组、理事会和专业团体对NIPT临床效果的评估。

顾问与孕妇在检查过程中的互动不能由承包商的商业利益和/或患者的财务能力来确定。医生有责任提供可靠和准确的信息, 说明所提供的检查方案及其结果, 家庭有责任在自由选择和知情同意或拒绝的框架内评估检查的必要性。扩展的NIPT方案值得特别关注, 其中临床意义不明的发现进入了检后咨询领域, 使决定胎儿命运的过程变得更复杂。

所有列出的问题和许多其他问题构成了伦理问题的主要层面，这些问题与在临床实践中推广NIPT同时存在。每一个文明社会都应在保健领域采取面向社会的国家政策来解决这些问题，包括保护患者的利益和健康。

欧洲（ESHG）和美国（ASHG）人类遗传学会的专家，通过对NIPT使用的讨论和辩论，于2015年提出了一个联合立场，他们将重点放在产前检测和检测后孕妇咨询[69]。由于假阳性和假阴性结果的可能性很高，作者不建议扩展用于筛查结构异常和性染色体异常的方法，这会使咨询复杂化，并导致侵入性手术数量的增加。咨询师应告知可以在Tr21、Tr18、Tr13的NIPT上获得更多的信息和其他结果，但未经患者要求，不应在检测后咨询中使用。

2016年美国医学遗传学和基因组学学院（ACMG）制定并发布的《NIPT使用指南》，特别关注关于测试的机会，限制和条件的医学遗传咨询[57]。作为检测前咨询的一部分，建议提供各种检测方法的信息，以检测染色体异常，与其他筛查方法相比，NIPT对Tr21，Tr18，Tr13具有更高的NIPT敏感性。还建议提供以下信息：NIPT可以通过性染色体筛查非整倍性，以及NIPT选项可用于临床上重要的病理学（微复制和微缺失），以及在阳性的情况下需要进行诊断性侵入性检查的信息筛选结果。ACMG不建议使用NIPT筛查性染色体非整倍性和全基因组CNV分析，但如果发现其他具有临床意义且不明确地发现，则表明需要进行其他医学遗传咨询，并可能要进行附加检查。该指南定义了实验室的义务，即在说明书中提供顾问医师需要的所有其他信息以解释结果，包括指示胎儿cfDNA的比例以及表征阳性和阴性结果的预测值的指标。

2018年，一个研究团队对美国10家提供NIPT的商业实验室[BioReference Laboratories' ClariTest, LabGenomics' Determine 10, Roche' s Harmony (以前为Ariosa Diagnostics), Integrated Genetics' InformaSeq (LabCorp的一部分), NxGen' s Informed Prenatal Test, Sequenom' s MaterniT21 Plus (LabCorp的一部分), PathGroup' s NIPS, Natera' s Panorama, Counsyl' s Prelude (目前是Myraid Genetics的一部分), Quest Diagnostics' QNatal]对《指南》中反映的8项建议的执行情况进行了

评估。在审查了这些实验室网站上的研究报告样本以及患者材料和直接询问的答复后，作者对实验室对在临床实践中使用NIPT的建议的执行程度表示关注，并指出“这些实验室之间一个也不遵守ACMG的所有建议”[70]。比如，没有一家实验室在实验室报告和宣传材料中提供有关检测的敏感性、特异性和预测价值的信息，只有少数实验室为患者和“保健服务提供商”提供有关检测的信息资源。10间实验室中有9间报告了胎儿cfDNA分数，只有8间实验室遵循建议不筛查除Tr13、Tr18和Tr21以外的常染色体非整倍体。

文章作者认为，这种情况可能导致混乱和不适当的咨询，如果实验室没有遵循ACMG的所有建议，就不应该提供筛查，而这项研究的材料将帮助医生和准父母要确定当今市场上提供的NIPT的质量。其中一位作者，哈佛大学麻省总医院唐氏综合症项目联合主任B. Skotko认为，该文章应“鼓励实验室修改其报告，包括使临床医生能够使用的患者资源和检测指标和妇产科医生帮助他们的患者根据准确的信息做出明智的决定。”

在文章发表后，研究人员在网站<https://prenatalinformation.org/table/>上公布了一个带有上述分数的表格。他们在2020年6月19日更新了该表格，并指出2016年ACMG的一些建议可能已过时，并降低了指南中公布的标准实验室分数。作者写道：“在某些情况下，报告所有测试指标毫无意义。”因此，当一个阳性结果为阴性时，报告其预测值是没有意义的，在某些情况下无法确定真实的预测值。专家指出，在大多数性染色体非整倍体病例中，很难在出生时立即确定真性的阳性结果，对患者进行多年的随访是不适宜的。

在其他出版物中，B. Skotko指出，研究并不包括学术实验室，而是从商业实验室开始，该实验室在美国市场上占NIPT销售的最大份额[71]。将来，作者小组计划更新本文中介绍的10家公司的评级，并对新的商业公司和学术实验室进行分析。实验室应该遵循ACMG最重要的建议，即确保阳性结果的预测价值，因为家长有权利知道自己的检测结果是否真的是阳性的可能性，而家长在收到阳性结果后的反应将取决于他们对其预测价值的理解。作者还补充道，为了未来家庭的知情选择，实验室通过提供优质

资源和信息,如ACMG推荐的资源和信息,支持家长对教材的需求也是非常重要的。

在2017年发表的一篇科学评论[72]中,专门讨论了欧美关于NIPT在临床实践中使用的指南,俄罗斯作者评价了其他国家积累的经验的好处,并强调「迫切需要进行专业讨论»,以评估强劲发展的NIPT技术的机会和局限性,包括法律、道德和教育问题,如当前规范医疗活动的立法、NIPT的商业化、医生和患者对NIPT的态度等。这项著作指出,缺乏关于孕妇医学和遗传咨询的建议,这是使用NIPT的重要临床和伦理组成部分,包括迄今为止唯一发表的关于非整倍性胎儿无创检测的国内文献[12]。

在指定NIPT之前提出了医生咨询的要点[5, 73]:

- 要说明测试是可选的;
- 要说明这是一项筛查测试,而不是诊断测试;
- 描述测试的局限性(即测试的用途不包括哪些项目);
- 分析所研究疾病的临床特征和变异性;
- 简要介绍测试方法和实验室报告格式;
- 确定该方法的阳性和阴性预测值及其临床意义;
- 建议所有阳性的筛查试验都要通过诊断性的胎儿或新生儿核型测定试验来确认。
- 提到与孕产妇健康有关的偶然发现的可能性;
- 将患者转诊给医学遗传学家,要求解释异常的检查结果。

社会和文化环境的作用对于实施NIPT时遵守道德原则同样重要。评估人口,种族,宗教,社会经济和其他社会领域对产前检查方法偏好的影响的大量研究揭示了一些特征。在九个国家(英国,丹麦,以色列,冰岛,意大利,加拿大,荷兰,葡萄牙,新加坡)对2707名女性和1275名医生的调查结果表明,他们更倾向于进行安全测试,并能获得Tr21以外的附加染色体异常风险的信息。对于医生来说,早孕期检查结果的敏感性更为重要。同时,以色列和荷兰的居民比其他国家的人更有可能拒绝对唐氏综合症进行任何筛查的选择[74]。

美国一项针对3164名受访者的研究显示,年龄较大、具有高等学历教育、收入和保险较高以及已熟悉基因检测的女性更容易选择NIPT。同时,表明自己具有足够的宗教信仰(无论是哪种宗教)以及属于北美大陆土著人

民的妇女还不打算应用NIPT。在得到不利结果的情况下,宗教团体(新教徒、摩门教徒)的妇女和非裔美国人更有可能排除终止妊娠,这影响了她们对NIPT的态度[75]。

根据综合筛查结果,对纳入中间风险组的6,782名孕妇进行抽样调查,获得的拒绝NIPT作为附加检查的动机结果很有意思:8.5%的人拒绝是因为对获得的结果满意,26%的人拒绝是因为不接受任何NIPT结果中医疗指征而终止妊娠的选择,10%的人不愿意接受NIPT作为试验性检查,2%的妇女不同意将样本送到其他国家(美国)进行检查[76]。

一组俄罗斯专家试图通过问卷调查确定医生和孕妇在选择不同特点的产前检查时的偏好。在分析回答时,确定检测的信息量(获得胎儿健康额外信息的可能性)和费用会影响选择,而结果的敏感性和时间没有影响。35岁以下的医师更倾向仅使用NIPT筛查唐氏综合症[77]。

在分析来自俄罗斯联邦16个地区的无选择性群体中的800名孕妇时,绝大多数受访者(90.2%)将早期产前筛查定义为每位孕妇的必须的检查方法,其中84.7%的妇女倾向于在怀孕早期就能提供胎儿健康结果的检查(90.97%),并由国家负担费用,包括保险资金(75.6%)。在调查之前,有63.4%的孕妇不知道NIPT,无论居住地点和受教育程度如何[78]。

所引用的所有研究结果都突出表明,各国在确定确保以道德方式实施NIPT的框架时,需要考虑具体的社会问题。此外,为确保家庭的知情选择,对咨询人员的医疗培训仍然至关重要。

世界各国对无创产前检测的应用模式

将NIPT引入全球筛查计划的方式有所不同。在集中式的变体下(西欧国家:荷兰、比利时、瑞士、丹麦等国家以及澳大利亚和中国),该技术的引进由国家管理。这些国家使用不同的算法进行产前筛查。在其他国家,患者有选择和支付检查费用的权利(如美国)。仅在部分地区实施NIPT的国家(芬兰、意大利、捷克共和国、新加坡等)则显得与众不同。

一直在讨论是否应将NIPT作为一线筛查还是作为定额模型的一部分,在该模型中cfDNA分析仅限于根据早期产前筛查结果选择的一组患者[79, 80]。第一种方法的优点是其对整个

孕妇人群的Tp21筛查敏感性更高。此类算法已在比利时实施[81]。此类仅基于cfDNA分析的方法的缺点是，通常在筛查过程中不会对胎儿进行解剖学超声评估，并且在筛查时会漏掉先天性畸形。此类方法的成本也是一个大问题，几乎没有几个国家能负担得起。该模式的另一个问题是大量的假阳性结果，需要进行侵入性产前诊断（荷兰的大规模pgnIPT）（26，82）。

因此，许多国家现在都选择从定额筛选模式开始。在这种模式下，根据早期产前筛查结果，对有染色体异常风险的孕妇进行NIPT。通常区分为高、中、低风险人群。NIPT适用于中高风险人群的孕妇。对于有侵袭性诊断指征的高危人群，在vcDNA结果为阴性的情况下，采用NIPT来减少侵袭的次数。在中危群体中，进行NIPT以鉴定那些在高危范围的早期产前筛查中无法检测到的染色体异常。该方法的主要问题是界定中间风险的边界。不同的国家使用不同的数字。例如，在英国风险比例为 $>1:150$ ，在挪威 $\geq 1:250$ ，在西班牙 $1:50$ 到 $1:250$ ，在瑞士 $\geq 1:1000$ ，在瑞典 $1:50$ 到 $1:1000$ ，在丹麦 $1:301$ 到 $1:1000$ ，在澳大利亚 $1:10$ 到 $1:1000$ 。

Kypros K. Nicolaidis及其合著者计算出，对于风险大于 $1:3000$ （ $1:2$ - $1:3000$ ）的孕妇，使用早期产前筛查作为Tr21和NIPT的主要筛查方法将提供97%灵敏度，Tp21风险值为0.4%，并考虑到NIPT的结果[83]，也就是说，创伤性诊断仅适用于0.4%的患者，并应揭示97%的Tp21。在RAPID研究中，根据RPD或四重筛查测试，为所有Tp21 $\geq 1:1000$ 风险患者提供NIPT。对于风险 $\geq 1:150$ 的患者，建议进行有创检测。结果与预测的数学模型完全一致[84]。作者也得出类似的结论，由于NIPT可能进行二次筛查而降低风险阈值，增加了唐氏综合征病例的检出数量，同时减少了侵入性检查和相关流产的数量，但经济成本也明显增加。来自丹麦的Miltoft等合著者报道了6449名妇女接受了Tr21的联合筛查[85]。在这项研究中，风险 $\geq 1:1000$ 的妇女接受了额外的NIPT。作者比较了常规组合筛查和风险大于 $1:300$ 的侵入性诊断（丹麦的高风险组）与偶发性筛查模型，在该模型中，向风险为 $1:100$ 至 $1:1000$ 的孕妇提供了NIPT。两种筛查变体的敏感性均为100%，假阳性结果从常规联合筛查

的3%降至或有变体的1.2%，可使高危人群的侵袭次数明显降低。

然而，即使中等风险群体显著增加，胎儿中Tr21的孕妇中约1.5-5%仍属于低风险群体，并且在筛查时被漏掉[83，86-89]。

Kagan等人在德国杜塞尔多夫对21,052名接受RPD的孕妇进行了回顾性研究[88]。分别评估早期产前筛查和无创DNA产前检测的灵敏度，对比相同风险组的临界值以及两阶段，其中在“中等”风险组中进行了NIPT。该风险在早期产前筛查后对于所有孕妇计算出的，临界值为从 $1:50$ 到 $1:1000$ ，从 $1:150$ 到 $1:500$ 。在普通组中，总共分别检测到127、34、13和15例妊娠，包括Tr21，Tr18，Tr13和性染色体异常。NIPT未检测到的具有不良后果的高风险的其他染色体异常发现在23例胎儿中。其余20840例孕妇被归类为正常，因为产前或产后检查未发现任何临床上明显的染色体异常的证据。计算表明，产前筛查的临界风险为 $1:50$ 可以检出所有非整倍性的81%，临界值为 $1:250$ -91%。使用NIPT，在相同的临界值下，可以检测到88%的相应染色体异常。如果采用早期产前筛查+无创DNA产前检测两阶段方法，临界极限为 $1:50$ 至 $1:1000$ ，则可以检测到所有非整倍性的94%。另一个“中级”风险范围是从 $1:150$ 到 $1:500$ ，则检出率为93%。作者得出的结论是，所有患者的两阶定额筛查原则和中危组的NIPT可使所有非整倍体的检出率高。在随后的工作中[90]，德国作者允许一种筛查方案，可以用NIPT代替母体血清标志物，在11-14周进行强制性超声检查，用FMF算法测量胎儿颈项透明层厚度（NT，nuchal translucency），并用超声评估胎儿状态。当检测到胎儿畸形和NIPT出现染色体异常的风险时，TBP ≥ 3.5 mm的孕妇可进行侵入性诊断。

另一项研究调查了NT $>99\%$ 的胎儿在妊娠早期的非典型染色体和亚显微异常的频率以及超声检测到的胎儿结构异常的频率，以评估NIPT作为唯一筛查方法的适用性[91]。在一项回顾性队列研究中，对妊娠11-14周时NT $>99\%$ 的226例胎儿进行了研究。作者评估了两种cfDNA测试模型的理论产量：标准靶向NIPT（21、18和13号染色体）和扩展NIPT（21、18、13号染色体和性染色体），并将其与细胞遗传学测试和超声评估的结果进行了比较在I，II或III的

三个月中。根据细胞遗传学分析,在226个胎儿中发现了84个(37%)染色体异常,包括68个常见的非整倍性(涉及13、18或21号染色体),6个性染色体非整倍性(4例X单体,2例X三体),三个具有临床意义的罕见染色体异常(1-三体性22、1--21三体性镶嵌和1-不平衡易位),五个亚显微致病变体和两个努南氏综合征病例。对于标准和扩展NIPT,将分别遗漏至少12%(10/84)和19%(16/84)的遗传异常,这将是NT升高的胎儿的4.4%和7.1%。最后,在通过实验室方法未检测到遗传异常的142例胎儿中,早期超声扫描发现15例(10.6%)明显先天畸形,而在中期或晚期超声观察到19例(13.4%)明显先天畸形。作者质疑NIPT作为筛查试验适合增大NT的患者。结论是,无论采用何种筛查方法,所有孕妇都应接受11-13周的超声检查来评估NT和早期解剖学。如果11-13周的扫描比NIPT更早进行,则NT>99%应阻止通过此方法进行后续测试。

应该注意的是,一般人群中胎儿的结构异常(包括致死性先天畸形)比染色体异常更为常见,因此,任何有关NIPT临床使用算法的决定都应包括妊娠早期的专家超声检查(包括NT的评估),确定怀孕的期间,胎儿的生命力,是否有多胞胎怀孕,胎儿的结构异常(包括结构异常的评估)和流产的风险[20, 80, 92, 93]。不应忘记,产前联合检查可以形成高危孕妇群体,发生先兆子痫、胎儿生长迟缓和早产。

越来越明显的是,在妊娠前三个月采用整体方法进行筛查时,“应该在描述临床表型之后进行基因分型”[92]。Bardi等合著者在2010~2016年期间描述了1,901例TBP≥95%的孕妇。结果不明的怀孕被排除在外。收集了详细的超声,核型,基因型,妊娠和婴儿初生期的结果,临床遗传学家的咨询和验尸研究的结果。在总共821例病例中,有43%的胎儿至少有一种结构异常。在95%和99%之间,NT胎儿的异常发生率为21%,在NT≥99%的胎儿中,异常发生率为62%。在该集体中,单基因疾病,亚显微疾病和染色体异常的发生率分别为2%,2%和30%(24%为三体性21、18、13和5.4%为其他染色体异常)。9%的人发现没有遗传缺陷的孤立的结构性异常。作者得出结论,NIPT的敏感性优于联合筛查(特别是用于检测21三体),但是cfDNA测试不配合胎儿超

声(包括NT的测量),并且34%的先天性异常可能在妊娠前三个月未被检测到。在正常胎儿核型并NT高和/或结构异常的情况下,需要进行更多的分子遗传学研究,并加强产前检查[92]。

当前,NIPT的当前成本限制了它作为一线筛查的用途。K. Nicolaidis及其合著者在2006年展示了Tr21的产前筛查方案(包括NIPT)的价格比[94]。当将NIPT用作第一线筛查时,检测一例出生的Tr21病例的平均成本增加了3到4倍。然而,这可能是一个暂时的限制,因为NIPT的价格自推出以来一直在下降,而且预计将继续下降。

Nshimyumukiza等合著者的评论对2009年至2016年间发表的16项研究中NIPT的经济评估质量进行了分析,该研究将NIPT与当前的筛查实践(确定有无超声和/或产妇年龄的生化标志物)进行了比较[95]。结论是,按2018年的价格水平,定额NIPT可为国家支持的筛查计划提供最佳的质量价格比。大多数研究承认NIPT作为一线测试在经济上无效。最常见的不确定变量是NIPT成本,当前筛查实践的风险临界值,筛查覆盖率以及侵入性诊断程序的频率和成本。纳入分析评述的论文的总质量是适当的。考虑到潜在的价格下降以及NIPT不断扩展到全基因组变体的可能性,需要进行进一步的研究以探索将无创性筛查作为一线试验的潜在成本效益。

2016年的国内出版物介绍了NIPT的经济效益计算[96]。作者试图根据托木斯克州孕妇的产前检查结果,评估在模拟情况下使用NIPT进行胎儿染色体异常的产前筛查的合理性。作者认为,无论从临床上还是经济上看,对于常规联合筛查形成的染色体异常的高危人群,首选的方案是NIPT与有创产前诊断联合使用,直接筛查费用增加高达48.3%。

在本文中,我们不赘述NIPT的财务问题和经济合理性的问题,因为这个话题应该单独详细看待,国内几乎没有这方面的著作,而且外推国外出版物的数据似乎也不正确。

俄罗斯产前筛查系统中的无创产前检查的前景:基于我们自己的结果的模拟

基于有关cfDNA的通用NIPT提高了唐氏综合征筛查的敏感性并降低了侵入性检测频率的数据[89, 93, 97],我们尝试评估将NIPT引

表3 2018年俄罗斯联邦四个主体的联合早期产前筛查结果

风险组的边界 (临界值), (共染色体异常, n = 668)	Tp21 (n = 388)		Tp18 + 13 (n = 128)		Tp21 + 18 + 13 (n = 516)		其他染色体异常 (n = 152)		纳入不同风险组的妊娠 (n = 143 834)		胎儿和新生儿的正常 核型/表型 (假阳性结果) (n = 143 166)	
	n	% (置信区间95%)	n	% (置信区间95%)	n	% (置信区间95%)	n	% (置信区间95%)	n	% (置信区间95%)	n	% (置信区间95%)
≥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)
少于 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)
少于 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)
少于 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)

注: Tr21, Tr18, Tr13分别是21、18和13号染色体的三体性; FPR-假阳性结果显示的是诊断出的染色体异常数量, 接受过早期产前筛查的孕妇人数, 以及每个风险组中的假阳性结果数量, 包括绝对值的相应临界值和总数的份额。百分比以95%置信区间 (CI) 表示。

入俄罗斯大规模早期产前筛查系统的可能性。研究了基于联合筛选结果的附加筛选策略,即所谓的定额模型。此类方法保留了NIPT的主要优势,提高了灵敏度并减少了针对染色体异常的假阳性筛查结果的数量,但与整个人群使用NIPT相比,成本要低得多。妊娠早期的标准超声检查可确保检测出先天性畸形,而母体血清标记物的测定可早期预测妊娠并发症,例如先兆子痫,胎儿发育迟缓,早产,对已形成的高危人群孕妇有预防治疗和监测的潜力。

作为一个可能的定额筛查模型的例证,本文介绍了俄罗斯联邦四个地区2018年的早期产前筛查综合数据,这些地区在过去几年中的结果一直很高[4]:莫斯科州、鞑靼斯坦共和国、斯维尔德洛夫斯克州和托木斯克州(早期产前筛查的患者分别为54 064人、37 770人、42 504人和9496人)。区域选择的决定性指标如下:先天性畸形和染色体异常的产前可探测性(占有接受早期产前筛查的孕妇比例)超过0.35%,早期产前筛查对前三个月唐氏综合征产前检测的敏感性超过80%,数据库中数据输入的完整性超过85%(以Tr21为例)。

筛查和计算受试者染色体异常风险的算法是统一的,并基于以下主要标记的组合:母亲年龄和孕龄(基础风险)在11-13.6周之间,病史数据,游离β-HCG和PAPP-A水平,胎儿NT和

心率以及附加超声标记物-鼻骨,静脉导管中的脉搏指数,三尖瓣上的血流。2018年按年龄分列的孕妇特征如下。莫斯科州:中位年龄-30岁(平均年龄-29.7±0.04岁);鞑靼斯坦共和国:中位年龄-29岁(平均年龄-28.9±0.05岁);斯维尔德洛夫斯克州:中位年龄-30岁(平均年龄-29.5±0.05岁);托木斯克州,中位年龄-29岁(平均年龄-29.3±0.11年)。

表3列出了2018年俄罗斯联邦四个州早期产前筛查期间染色体异常数量的综合数据。这些表包括根据妊娠结局在产前和产后诊断,并记录在“早期产前筛查”数据库(Astraya软件)的染色体异常数,进行早期产前筛查的孕妇人数,以及每个风险组中所谓假阳性结果(核型/表型正常的胎儿和新生儿)的数量和相应临界值。

高危人群的比例为1:2-1:100(≥1:100),占有所有孕妇的2.4%。高风险组占总数的83%Tr21、95%Tr18和Tr13,以及其他76%(X染色体的单倍体,三倍体,罕见染色体异常,性染色体非整倍性,不平衡染色体异常等)的总数每个异常分别检测到的染色体异常(表3)。检测到的最常见的三体数目(Tr21, 18, 13)从Tr18和Tr13的风险分界线1:50、其他染色体异常的风险分界线1:100和Tr21的风险分界线1:300急剧下降(图3)。

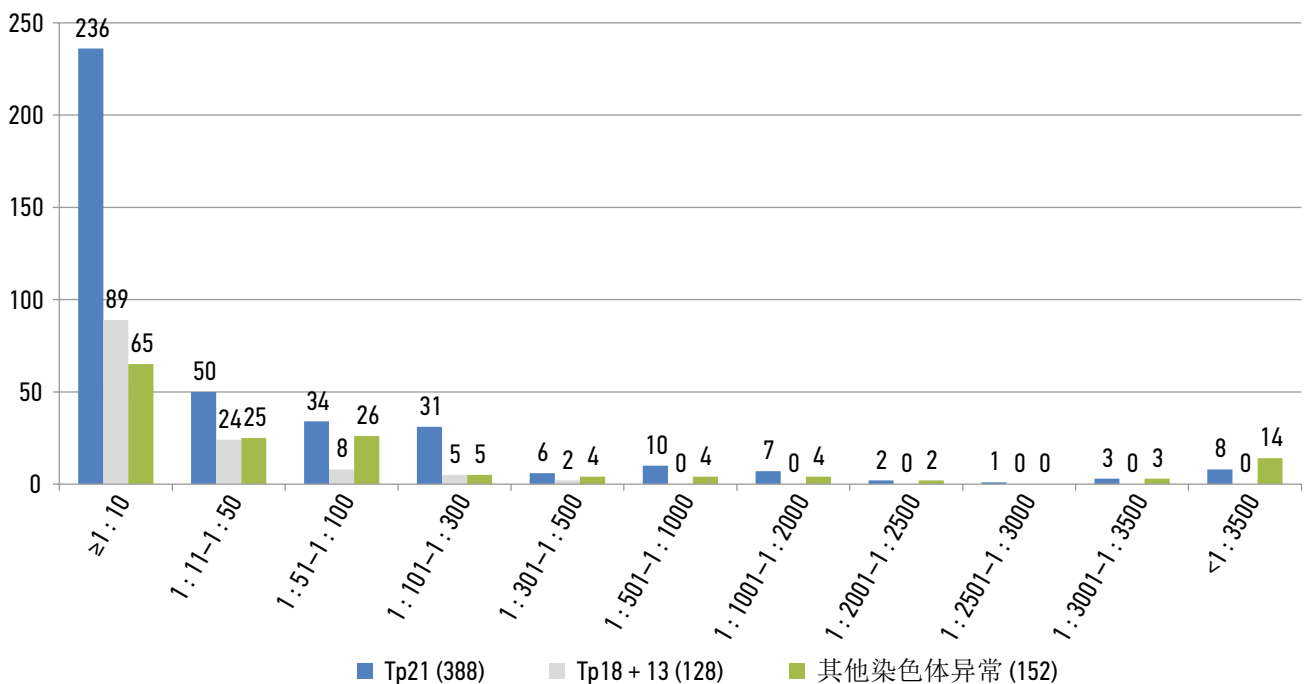


图3 2018年俄罗斯联邦的四个主体指定风险组中早期产前筛查时发现的染色体异常数目横坐标表示边界之间风险组的间隔。CA-染色体异常; Tr21, Tr18, Tr13-染色体21、18和13的三体性

表4 根据早期产前筛查的结果按风险组划分的孕妇分布（自己的数据和文献数据[83, 89, 93, 98, 99, 100]）

风险组的边界 (临界值)	2018年俄罗斯联邦 四个地区 (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)	
	风险人群, %	假阳性 结果, %	假阳性 结果, %	假阳性 结果, %	风险人群, %	假阳性 结果, %	风险人群, %	假阳性 结果, %	风险人群, %	风险人群, %	假阳性 结果, %
≥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	—	—	—	—	—

注：在相应的计算边界内（临界值）风险群体和假阳性结果的原因（孕妇人数占接受接受早期产前筛查的孕妇总人数的百分比）。FPR-假阳性结果，RG-风险人群。

表5 在风险群体不同临界值进行唐氏综合症的早期产前筛查（可检测性）的敏感性（自己的数据和文献数据[83, 85, 89, 99, 100]）

风险组的边界 (临界值)	2018年, 俄联 邦四个地区	[83]	[99]	[89]	[85]	[100]
Tr21 (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	—	—	—

注：Tr21-21号染色体三体性。

在分析本研究获得的不同临界值时，对风险值，假阳性结果比例和唐氏综合症早期筛查的敏感性时，指出了指标与国外数据的可比性（表4、5）。临界值的增加（从1:100到1:300、1:500、1:1000等）会导致检测染色体异常的频率增加，但同时，假阳性结果也会增加（见表3-5）。

在俄罗斯，早期产前筛查的敏感性较低，在每个风险群体给出较小的规模，并在每个临界值内给出较低的假阳性值，我们认为这可能是由于孕妇的青年时期所致（见表4、5）。例如，在Nicolaidis和合著者的著作中，

患有Tr21被检查孕妇的中位年龄为37.9岁[83]，而没有Tr21的为31.2岁。根据Santorium等合著者的研究，胎儿核型异常和正常的孕妇分别为37.9岁和31.5岁[89]。在Gil等人的著作中，被检查孕妇的总年龄中位数分别为36.7岁[98]和31.0岁[99]，Miltoft等人为31.0岁[85]，Kagan等人为33.9岁[93]。Cotarelo-Pérez等人确定有染色体异常风险的女性中位年龄在36.9岁时高于1:300，在31.1岁时低于1:300[100]。

表3和图3中显示的早期产前筛查数据表明，一定数量的染色体异常落在风险人群

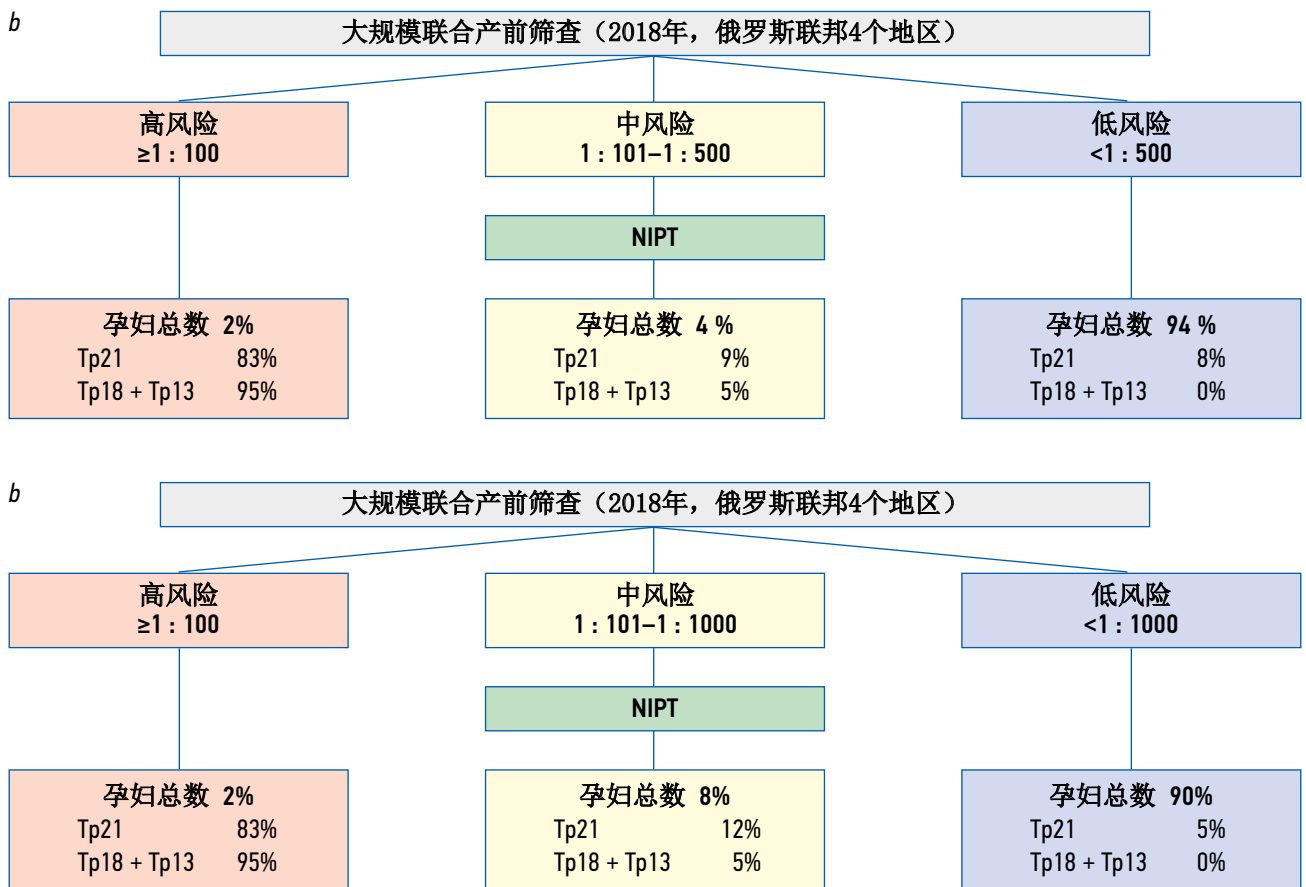


图4 在产前早期筛查中使用非侵入性产前检测（NIPT）的可能的定额模型：a-在中风险组为1:101-1:500；b-在中风险组为1:101-1:1000

中的比例低于1:101（Tr21-17%，Tr18和Tr13总计-5%，其他染色体异常-24%），并且在头三个月可能无法检测到，因为只有高危组的孕妇才需要进行创伤性产前诊断，以根据侵入性物质诊断染色体异常。据悉，NIPT可用于检测这些群体的染色体异常。如果预测对频繁的三体（Tr21、Tr18和Tr13）的中风险组应用NIPT定额模型，范围为1:101到1:500，并假设无创筛查能过检测出此间隔内100%频繁出现的三体，那么平均覆盖约4%孕妇人口的NIPT应该导致检出92%的21三体病例（在1:100的风险限度下，17%的病例仍未被发现）以及所有18号和13号染色体上的三体病例。如果将风险范围从1:101增加到1:1000，则约有8%的孕妇将被选择进行NIPT筛查，并且将记录95%的Tr21病例，只有5%的病例仍未被检测出来（见表1、5；图4）。

表3中显示的数据表明，将Tr21筛查的敏感性进一步提高到97%和98%，将需要对接受早期产前筛查的所有患者中约18%的孕妇进行NIPT（风险从1:101到1:2500）

和高达23.5%（风险从1:101到1:3500）。毫无疑问，这会大大增加中间范围筛查的总成本，也增加了每例预防患有频繁染色体异常的婴儿出生的成本，但是却无法达到100%的敏感性。根据其他作者的数据，即使大幅扩大中风险组，约有1.5-5%的胎儿Tr21孕妇属于低风险组[83, 86-89, 93, 98-100]（见表5）。

一些国家和私人诊所在中风险和高风险群体中都应用NIPT（在不同的风险临界值）。这是由减少侵入性疗程的目标所决定的。多项研究表明，如果进行NIPT作为第二次筛查，根据联合RPS的结果，Tr21高危人群中孕妇的比例显著下降[83-85, 97]。然而，当在高风险组中对频繁三体性（Tr21、18、13）使用NIPT定额模型时，有必要了解遗漏其他染色体异常的可能性。几位作者反对在高危人群中使用NIPT，因为虽然微缺失/微重复导致的胎儿畸形发生率对该群体极重要，但按照现代的pgNIPT方案，无法以高度的临床敏感性和特异性检测到它们。出于这个原因，ACOG和SMFM尚未将

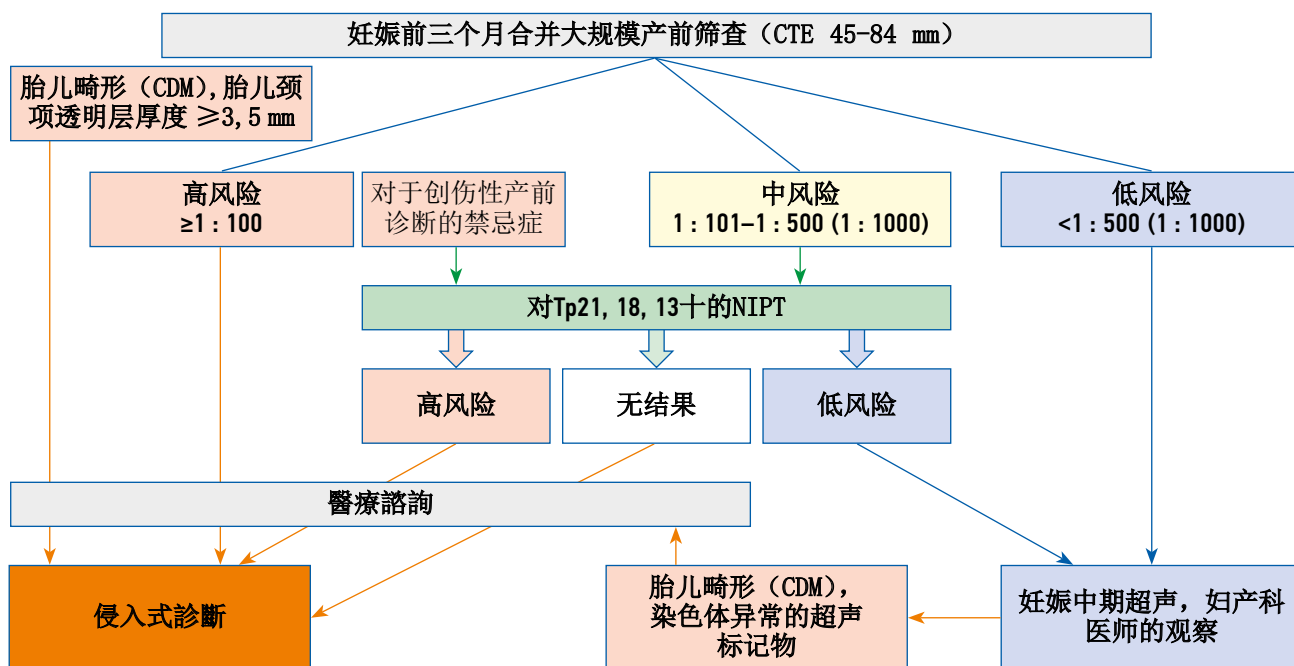


图5 无创产前检测技术染色体异常的定额产前筛查模型示意图。NIPT-无创产前检测；CTE-顶臀长度；PRP (CDM)-胎儿畸形（先天性畸形）；TVP-胎儿颈项透明层厚度；IPD-创伤性产前诊断；CA-染色体异常；MU-超声波检查

cfDNA全基因组筛查视为经临床验证[101]。仅当基于cfDNA的NIPT[44, 45]或母亲血液中胎儿细胞的DNA[102]对应于与胎儿材料的染色体微阵列分析可比的水平时，pgNIPT才能成为选择方法[103, 104]。

在俄罗斯，对于根据早期产前筛查属于高危的孕妇（ $\geq 1:100$ ）指定侵入性诊断[105]。2018年被选择进行分析的俄罗斯联邦地区，拒绝进行创伤性产前诊断的高风险孕妇人数平均为34%，而在一半的俄罗斯地区，这一指标超过了50%。仅在有关侵入性产前诊断的禁忌症的情况下，才应根据联合筛查的结果对个别的高危孕妇进行NIPT。如果患者愿意，在高质量的医学和遗传咨询以及对遗传病理和先天性畸形的所有残留风险的解释的情况下，可以将NIPT用作该组的附加筛查。同时，由于产前核型分析在检测其他染色体异常方面的效率很高，因此顾问医师应注意在危险人群中进行侵入性诊断的重要性，除了在本样本中占76.3%常见的非整倍性（见表3图3）之外。

因此，在俄罗斯可能的染色体异常产前筛查模型意味着以下几点（图5）。

1. 将NIPT引入胎儿cfDNA中最常见的三体性（Tr21, Tr18, Tr13）作为中风险组中的附加筛查：从1:100至1:500或从1:100至

1:1000，根据早期产前筛查的结果对于俄罗斯各个地区形成

2. 对早期产前筛查高风险组的所有孕妇（ $\geq 1:100$ ）进行创伤性产前诊断，包括确定胎儿核型，以及对中危险组中的NIPT阳性结果和不明结果的孕妇。

在俄罗斯联邦主体中实施NIPT定额模型的主要要求为：

- 1) 进行最高级早期产前筛查，以确保不同风险范围的数据的准确性；
- 2) 高水平的实验室诊断（包括各种分子遗传学方法和生物信息学分析）；
- 3) 由不同专业的医师在检查各个阶段提供高质量的咨询；

没有分子遗传方法，尤其是比较基因组杂交或染色体微阵列分析，现代创伤性产前诊断是不可能的。从具有早期产前筛查风险高且胎儿颈项透明层厚度大于3.5 mm或先天性畸形的孕妇组中排除胎儿的微缺失综合症是极其重要的，只要这些胎儿的核型正常即可。在某些临床适应症下，如果检测到胎儿超声病理，可以以新的基因组测序对父母和胎儿材料（“三重”）进行实验室诊断。

在许多国家广泛引入的NIPT全基因组变异无疑增加了所有类型的染色体病理检测的频率，

但到目前为止, 在俄罗斯, 由于各种原因, 在不同地区实施NIPT的所有必要条件的遵守是有问题的。因此, 为了使用pgNIPT, 有必要扩大临床试验的规模, 包括在具有高专业技术水平的大型中心的基础上组织试点研究项目。

结论

如果从科学和医学实践的角度来看, NIPT在检测染色体异常方面的价值是不可否认的, 那么它在已存在的大量产前筛查系统中的应用便与解决许多问题有关。在这一点上, 作者的立场与在综述中提出的国外专业医学界的建议和大多数研究者的意见不谋而合, 符合世界卫生组织的筛选原则[63]。

拟议的NIPT定额模型无疑还需要讨论。目前在俄罗斯联邦, NIPT在公共卫生系统中没有国

家状态, 即没有国家法律法规, 主要由实验室提供, 作为自愿医疗保险的一部分, 费用由患者承担。将NIPT纳入国家保证的产前检查系统的决定应基于明显的医学意义和附加综合费用的经济可行性, 为此, 应进行研究以比较现有产前筛查系统以及采用新技术的筛查系统的成本和有效性。

应当再次强调, 任何新的产前保健算法的强制属性是高质量的测试前和测试后咨询, 为孕妇及其家人提供有关拟议检查的详细信息, 以便他们可以做出明智的决定, 包括与随后可能发生的所有其他医疗干预措施和程序相关的信息, 这与组织对医生的教育培训和社会信息适应有关。

利益冲突。 作者报告没有利益冲突。

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., Кащева 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., Nicolaidis 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., Siermans 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., Cervera 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., Кашеева 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., Кашеева 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&*%20BbQw6iSQgVon4tvZhMKcl8YbKrR7lnVybCl6lnlhLW1haWw6Ly8xNzQ1MTQ0ODU1NjA2MjY1MjQvMS4yilwidGl0bGUiOiJ0aGVzaXNfcnpzMTkucGRmlwiwbm9pZnJhbWUuOmZhbnHNILCJ1aWQ0iil5NDUxMTI3MylslnRzljoxNjA4MjI1NDQ2NDMwLWJ5dSI6lY5MTQ5MTk3MTE0OTk3MTg3MDEifQ%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.** Abouseleiman 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.** Nicolaides 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. 185–92. 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

ties: 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

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, Ivashchenko 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. Vnekletochnaja 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 sekvenirovanija. Klinicheskie rekomendacii. *Obstetrics and Gynecology.* 2016;6(suppl):24. (In Russ.). doi: 10.18565/aig.2016.6.recomendations

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>

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 feto-placental 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, Ivashchenko 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, Zaiaeva EE, et al. Pred-pochtenija vrachej v vybore metodov rannego prenatal'nogo testirovanija: pilotnoe issledovanie v Rossii. In: XIII Mezhdunarodnyj kongress po reproduktivnoj medicene. Moscow; 2019:13–14 [cited: 2021 Jan 19]. Available from: https://docviewer.yandex.ru/view/94511273/?page=466&*%20BbQw6iSQgVon4tvZhMKcl8YbKrR71nVybCl6lnhLW1haWw6Ly8xNzQ1MTQ00DU1NjA2MjY1MjQvMS4yIiwidGI0bGUiOiJ0aGVzaXNfcnpzMTkucGRmliwibm9pZnJhbWU0mZhbHNlLCJ1aWQiOiI5NDUxMTI3MyIsInRlZjoxNjA4MjI1NDQ2NDMwLWJ5dSI6IjY5MTQ5MTk3MTE0OTk3MTg3MDAifQ%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, Lisonde 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.** Nicolaidis 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.** Nicolaidis 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, 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;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, Nicolaidis KH. Inverted Pyramid of Care. *Clin Lab Med.* 2016;36(2):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;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.** Nicolaidis 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 zdavoohranenija Rossijskoj Federacii ot 20.10.2020 No. 1130n "Ob utverzhdanii Porjadka okazanija 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

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

ОБ АВТОРАХ

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 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