НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

© Т.К. Кашеева, Т.В. Кузнецова, В.С. Баранов

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 2. – С. 33–39. doi: 10.17816/JOWD66233-39

Поступила в редакцию: 06.02.2017

Принята к печати: 31.03.2017

■ В обзоре рассмотрены преимущества и недостатки метода неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ) хромосомной патологии, материальные, кадровые, финансовые и организационные сложности на пути внедрения этого прогрессивного метода в практику пренатальной диагностики России. Обсуждаются аналогичные проблемы в европейских странах и варианты их решения.

■ **Ключевые слова:** хромосомные болезни; ранний пренатальный скрининг; пренатальная диагностика; неинвазивное пренатальное тестирование.

NEW TECHNOLOGIES AND TRENDS OF PRENATAL DIAGNOSTICS

© Т.К. Kascheeva, T.V. Kuznetzova, V.S. Baranov

FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women’s Diseases. 2017;66(2):33-39. doi: 10.17816/JOWD66233-39

Received: 06.02.2017

Accepted: 31.03.2017

■ Advantages and drawbacks of noninvasive prenatal testing (NIPT) of chromosomal anomalies are briefly reviewed. Material supply, employment issues, financial and management problems in European countries and in Russia are discussed. Many problems are rising under implementation of this new method into the clinical practice.

■ **Keywords:** chromosomal disorders; early prenatal screening; prenatal diagnostics; non-invasive prenatal testing.

Введение

Стремительный научный и технологический прогресс молекулярной биологии, биотехнологии и генетики сделал необходимым перестройку подготовки врачей многих специальностей. Генетика решительно вошла во многие области медицины, в том числе и в акушерство. В полной мере это относится к оценке состояния плода по анализу нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) крови матери — так называемому неинвазивному пренатальному тестированию (НИПТ) или результатам неинвазивной пренатальной диагностики (НИПД) [1, 2].

В 2010–2013 гг. во всех развитых странах возникла парадоксальная ситуация, связанная с интенсивным внедрением технологии НИПТ/НИПД в пренатальную диагностику. Коммерциализированная и активно продвигаемая в практику технология НИПТ значительно опередила необходимые научные исследования и обязательные клинические испытания, кото-

рые требуются для научного подтверждения и легализации данной технологии и ее многочисленных модификаций соответствующими государственными органами. Международному медицинскому сообществу понадобилось несколько лет для адаптации к создавшейся ситуации. За последние три года опубликованы данные многочисленных испытаний и клинических наблюдений, проведенных в разных странах. Ажиотаж вокруг НИПТ-технологий постепенно стихает, уступая место взвешенным и проверенным решениям, поддерживаемым научным сообществом [3, 4]. Однако до сих пор НИПТ и НИПД не сертифицированы в органах здравоохранения ни в одной стране мира, а высокая стоимость исследований не позволяет рекомендовать их к широкому применению, в том числе НИПТ, в качестве скрининга «первой линии» [5].

В 2003–2005 гг. в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней

НИИ АГиР им. Д.О. Отта были исследованы возможности комбинированного ультразвукового и биохимического скрининга (КС1) в ранние сроки беременности с целью формирования группы высокого риска по рождению ребенка с болезнью Дауна. Для снижения влияния индивидуальных различий в оценке количественных ультразвуковых параметров (копчико-теменного размера (КТР) плода, толщины воротникового пространства (ТВП) и др.) все беременные наблюдались у одного специалиста ультразвуковой диагностики. Результаты исследований позволили определить медианы распределения биохимических маркеров сыворотки крови жительниц Санкт-Петербурга с 10-й по 13-ю неделю беременности, уточнить ультразвуковые параметры, ассоциированные с хромосомной патологией плода, и с 2006 г. рекомендовать массовый КС1 в качестве эффективной профилактической меры по снижению в городе рождения детей с врожденными пороками развития [6].

Первоначально городские службы Санкт-Петербурга выделяли финансирование только на обследование беременных 35 лет и старше. В указанной группе беременных забор крови осуществлялся в ЛПУ в 10–12 недель, а ультразвуковой скрининг проводили специалисты УЗД МГЦ сразу на 2-м уровне обследования. Четкая организация КС1 позволила достичь выявления 70–80 % случаев синдрома Дауна (СД) у плода в 2006–2011 гг. у беременных старшей возрастной группы. Среди молодых пациенток селективный КС1 оказался более эффективным, чем биохимический скрининг 2-го триместра, при этом доля пациенток из группы высокого риска СД у плода, согласившихся на инвазивную диагностику, выросла с 36 до 47 % [7]. Опыт Санкт-Петербурга был использован при внедрении КС1 в целом по стране [8]. При этом индивидуальный расчет риска хромосомных аномалий (ХА) у плода начали производить с помощью новых программных средств, позволяющих не только контролировать качество биохимических исследований, но и проводить постоянный аудит измерений ультразвуковых параметров, играющих ведущую роль в оценке риска ХА у плода.

Хорошо известно, что качество УЗИ зависит от разрешающей способности аппаратуры, знаний и опыта специалиста УЗД. В конце 90-х гг. XX в. усилиями врачей, работающих в госпитале Королевского колледжа в Лондоне, была предложена методика стандартизации

измерений размеров и доплерометрии плода, резко увеличившая эффективность КС1 [9]. С 2010 г. в России, а с 2012 г. в Санкт-Петербурге начался массовый ранний пренатальный скрининг (РПС), предусмотренный Территориальной программой МЗ РФ. В целом по стране за 2010–2016 гг. эффективность КС1 по выявлению СД выросла до 79 % при снижении группы высокого риска до 1,7 % [8]. Несмотря на явное улучшение формирования группы беременных высокого риска, снижение частоты рождения детей с синдромом Дауна отмечалось далеко не везде. Анализ обобщенных данных показывает, что нередко пациентки группы высокого риска отказываются от дальнейшего обследования с помощью инвазивной пренатальной диагностики (ИПД), либо пытаются даже скрыть тревожащий результат и найти других специалистов УЗД. Расчет по УЗ параметрам, полученным в более поздние и поэтому менее информативные сроки, может иногда привести к снижению индивидуального риска. Некоторые врачи сразу советуют пациентке дожидаться второго скринингового УЗИ в 20 недель беременности, когда у плода при наличии хромосомной патологии могут быть в 40 % случаев выявлены ультразвуковые маркеры, позволяющие повторно отнести пациентку к группе высокого риска. Однако в этом случае существенная задержка обследования создает дополнительные сложности для самой инвазивной диагностики, а при подтверждении неблагоприятного ответа — для прерывания нежелательной беременности. Более того, по нашему опыту, даже после ИПД, зная о патологии кариотипа и неблагоприятном прогнозе жизни и здоровья ребенка, женщина может настаивать на пролонгировании беременности. В таблице приведена статистика рождения детей с СД у матерей, участвовавших в РПС в Санкт-Петербурге в 2012–2016 гг. (табл. 1). В 2011–2016 гг. в 2,5 раза увеличилась группа женщин с истинно положительными результатами РПС, родивших детей с синдромом Дауна. Отмечается также увеличение числа отказов от инвазивной пренатальной диагностики. Так, в 2015 г. по результатам РПС в Санкт-Петербурге согласились на ИПД только 32 % женщин группы высокого риска. При этом выросло число пациенток, которые сохраняли беременность после ИПД, зная, что у плода диагностирован синдром Дауна. Причины отказов от прерывания беременности были разными: этические, религиозные, финансовые и др. В зна-

Таблица 1

Рождение детей с синдромом Дауна в Санкт-Петербурге (1997–2016)

Table 1

Newborns with Down syndrome in Saint Petersburg (1997–2016)

Годы	1997–2006	2007–2011	2012–2016
	n (%)	n (%)	n (%)
Не стояли на учете	58 (15,5)	51 (23,5)	66 (22,8)
Не участвовали в скрининге	155 (41,4)	69 (32,3)	123 (41,4)
Истинно положительные результаты	89 (23,8)	60 (27,6)	82 (27,5)
Ложноотрицательные результаты	51 (13,6)	58 (27,6)	94 (31,5)
Возраст матери 35 лет и более	96 (25,6)	85 (39,7)	147 (48,8)
Отказы от инвазивной пренатальной диагностики	37 (10)	49 + 9* (27)	66 + 16* (27,5)
Всего родилось	374 (100)	214 (100)	298 (100)
Выявление плодов с синдромом Дауна	127 из 501 (25)	309 из 523 (59)	409 из 703 (58)

Примечание: * пролонгирование беременности после инвазивной пренатальной диагностики: 1997–2006 — массовый биохимический скрининг в 15–18 нед. беременности; 2007–2011 — для беременных моложе 35 лет — массовый биохимический скрининг в 15–18 нед. беременности, 35 лет и старше — комбинированный скрининг в 1-м триместре; 2012–2016 — ранний пренатальный скрининг (массовый комбинированный скрининг в 1-м триместре)

чительной мере они связаны с низким уровнем образованности населения и некомпетентностью врачей в вопросах медицинской генетики.

Недостаточная информированность женщин о здоровье будущего ребенка с болезнью Дауна, о возможности целого ряда тяжелых сопутствующих заболеваний и т. д. остается ведущей причиной отказов от дальнейшего обследования, включая ИПД. Немалую роль в принятии решения играют СМИ, популяризирующие романтическое отношение к наличию в семье тяжелого инвалида. С другой стороны, многие специалисты, даже врачи, не связанные с пренатальной диагностикой, существенно преувеличивают риск инвазивных вмешательств. Особенно в этом преуспевают недобросовестные распространители рекламы НИПТ, завышая риск ИПД и отговаривая беременных от заключительных диагностических процедур, связанных с анализом плодового материала. В отечественной методической литературе неоднократно указывалось, что риск прерывания после ИПД меньше, чем риск самопроизвольного прерывания любой беременности (по результатам специалистов лаборатории пренатальной диагностики НИИ АГиР им. Д.О. Отта, он составляет менее 0,3 %) [10, 11]. Некорректное преувеличение опасности ИПД в различных изданиях в последние годы подтолкнуло зарубежных специалистов к опубликованию результатов многолетнего опыта ИПД. У 33 714 пациенток,

обратившихся в госпиталь при Королевском колледже (Великобритания) по поводу КС1, были проанализированы исходы беременности (из них у 404 (1,2 %) она самопроизвольно прервалась) [12, 13]. Анализ причин прерывания беременности среди 33 000 обследованных в 1-м триместре показал, что при увеличении ТВП относительный риск прерывания увеличивается в 1,8 раза, а при реверсном кровотоке в венозном протоке плода — в 2,2 раза. Биохимические и ультразвуковые маркеры ХА являются одновременно маркерами неблагоприятного развития беременности. Авторы предложили модель расчета риска прерывания беременности и показали, что среди беременных после инвазивной процедуры этот риск не отличается от такового в контрольной группе [12, 13]. Опубликованные результаты массового комбинированного скрининга (КС1) (147 987 беременных) и последующих инвазивных вмешательств в Дании также свидетельствуют о безопасности операций по получению материала плода для ИПД. Так, прерывание беременности в группе пациенток после биопсии ворсин хориона (БВХ) составило 0,11 %, а после амниоцентеза — 0,22 % [14]. Таким образом, риск прерывания беременности после любого варианта ИПД не превышает 1 случая на 1000 и не несет дополнительного риска, если ИПД осуществляется в специализированном центре квалифицированным специалистом, выполняющим не менее 100 ИПД в год [10].

Чувствительность неинвазивного пренатального тестирования по выявлению частых трисомий на основе метаанализа 117 исследований [15]

Таблица 2

Table 2

Detection rate of NIPT for common trisomies using meta-analysis data from 117 studies [15]

Анеуплоидия	Число беременных (чел.)	Выявленная патология (случаев)	Чувствительность (%)	ЛПР (%)
Трисомия 21	148 344	923	99,8	0,04
Трисомия 18	146 940	290	97,7	0,05
Трисомия 13	134 691	212	90,6	0,02
Примечание: ЛПР				

Обращаем внимание врачей ЛПУ на то, что НИПТ по крови матери является современным вариантом скрининга частых ХА у плода и имеет определенные ограничения. С одной стороны, чувствительность НИПТ по выявлению наиболее частых типов анеуплоидии достигает 96–99 % при серьезном снижении числа ложноположительных результатов (табл. 2) [15]. Однако в 4–5 % случаев НИПТ невозможно из-за низкой концентрации фетальной ДНК в крови беременных, а при повторном заборе крови в более поздние сроки (около 17 недель беременности) 10 % пациенток этой группы не получают ответ [16, 17].

Последние данные свидетельствуют об успешном сочетании РПС с НИПТ (так называемое контингентное тестирование). В Великобритании при проведении КС1 у 6651 беременной в группе высокого риска хромосомных аномалий (ХА) (260 чел. — 2,9 %) предлагались на выбор либо ИПД с целью кариотипирования клеток плода, либо НИПТ; в группе беременных с промежуточным (пограничным) риском ХА ($1/_{101}-1/_{2500}$) (2017 чел. — 30 %) предлагались либо НИПТ, либо отказ от дальнейших исследований [16]. При этом пациенткам групп высокого и пограничного риска сообщали, что метод НИПТ удобнее, чем ИПД, но менее точен, так как его чувствительность составляет 99 % только для СД, но снижается до 97 % для синдрома Эдвардса (трисомия 18) и до 92 % для синдрома Патау (трисомия 13). Кроме того, НИПТ не выявляет никакой другой хромосомной патологии, результаты следует ожидать 2 недели, и 5 % беременных могут не получить ответа. Женщины подписывали письменное согласие, после чего их образцы (20 мл венозной крови) отправляли на исследование в США. На ИПД согласилось 40 % беременных высокого риска, НИПТ выбрали 57,3 %. 2,7 % беременных высокого риска отказались от дальнейших обследований, так как не рас-

сматривали вариант прерывания беременности даже при патологии у плода. В группе беременных, имевших высокий риск ХА после КС1 и не получивших результат НИПТ, проводилась ИПД. В группе промежуточного риска 91,7 % беременных согласились сделать НИПТ. Подобная стратегия применения НИПТ сохраняет преимущества КС1 (корректно установленный срок беременности, раннее выявление основных дефектов развития плода и определение группы риска осложнений беременности, в которой возможна профилактика этих осложнений) [16].

Влияние объема фетальной фракции ДНК на возможность НИПТ было изучено на выборке образцов крови 10 698 женщин с одноплодной беременностью. Проспективное исследование показало, что чувствительность по СД у плода составила 98,7 % (156 из 158), по СЭ и Патау — 80,7 % (49 из 61) при 0,22 % ложноположительных результатов [18, 19]. Средняя величина фетальной фракции составляла 11,0 % (8,3–14,4 %) в крови матерей с нормальным кариотипом плода (контроль), 10,7 % (7,8–14,3 %) при трисомии хромосомы 21 у плода, 8,6 % (5,0–10,2 %) при трисомии 18 и 7,0 % (6,0–9,4 %) при трисомии 13. Анализ первичного образца крови (в срок 10–13 недель) не удался у 2,9 % беременных в контрольной группе, у 1,9 % в группе с трисомией 21, у 8,0 % с трисомией хромосомы 18 и у 6,3 % с трисомией 13. Снижение объема фетальной фракции, скорее всего, связано с уменьшением массы плаценты у плодов с некоторыми ХА [17]. Частота синдрома Дауна в группе неудачного НИПТ не была повышена. Таким образом, у беременных с низкой фетальной фракцией повышен риск трисомии 18 и 13 [19], что диктует необходимость проведения ИПД в группе с неудавшимся результатом НИПТ.

Анализ предпочтений пациенток показал, что в Англии с 2006 по 2013 г. беременные группы высокого риска ХА (2358 чел.) в 74 % случа-

ев соглашались на проведение ИПД, а в 26 % отказывались. В 2013–2014 гг. при возможности выбора НИПТ или ИПД всего 4 % беременных отказались от уточняющих обследований, 44 % выбрали ИПД и 52 % — НИПТ [20]. Самым важным авторы считают снижение на 94 % числа пациенток, отказавшихся от дальнейших обследований [20]. Однако среди беременных, получивших положительные результаты (трисомия хромосомы 21) при кариотипировании клеток плода, в дальнейшем прервали беременность 94 % (15 из 16), а после положительных результатов НИПТ (высокий риск СД) — только 33 % (1 из 3). Сходные результаты получили голландские исследователи. В группе беременных, выбравших инвазивное вмешательство для определения кариотипа плода, намеревались прервать беременность при трисомии хромосомы 21 у плода 86,5 % женщин, а среди выбравших НИПТ — 58,4 % [21]. Следовательно, после НИПТ женщины чаще принимают решение сохранять беременность плодом с хромосомной патологией, чем после стандартной ИПД.

Согласно материалам, представленным в докладах на конференции по пренатальной диагностике в Великобритании (FMF Advances Course, London, 2016, Dec. 3–4), начиная с 2017 г. в ряде стран предполагается официально включить НИПТ в систему пренатального скрининга беременных с высоким риском хромосомной патологии у плода. Так, в Дании, где пренатальное обследование, согласно мнению Международного общества по пренатальной диагностике (ISPD), организовано наиболее полно и грамотно, государство обеспечивает бесплатный пренатальный комбинированный скрининг 1-го триместра [22]. При риске синдрома Дауна более чем $1/300$ и при ТВП плода более 3,5 мм рекомендуется ИПД с целью кариотипирования плода. Охват КС1 при этом составляет 91 %, на ИПД соглашается более 82 % беременных высокого риска, а на прерывание беременности в случае ХА у плода — 82,2 % (454 из 556) [23]. С 2017 г. беременным женщинам Дании предлагается в случае высокого ($1/300$ и выше) риска по результатам КС1 или ТВП плода более 3,5 мм либо ИПД, либо НИПТ. Беременным с пограничным риском (от $1/301$ до $1/1000$) предлагается бесплатное НИПТ в университетских лабораториях Дании [23].

Внедрение новых технологий в разных странах имеет свои особенности. Например, в Голландии существует государственная лицензия на проведение КС1 и скринингового

УЗИ во 2-м триместре беременности, но только 30 % беременных участвуют в этом обследовании. В 2014 г. группа высокого риска ХА составила 6 %, и из них 86 % беременных предпочли НИПТ, которое проводится в лабораториях восьми университетов Голландии [24]. НИПТ длится около 14 дней, а его чувствительность составляет 99,7 %. С 2017 г. НИПТ будет внедрено в массовый пренатальный скрининг. Средняя стоимость одного НИПТ составляет 650 евро и частично будет оплачиваться самой женщиной [23]. Внедрение новых технологий в Европе происходит при финансовой и законодательной поддержке на уровне правительства.

Главными препятствиями к внедрению и широкому использованию новых ДНК-технологий даже в передовых европейских странах является высокая стоимость теста и отсутствие достаточного числа консультирующих врачей, способных правильно предоставить пациентке информацию о возможностях и ограничениях НИПТ. Вместе с тем и в Европе, и в России существуют многочисленные частные фирмы, активно рекламирующие преимущества НИПТ и являющиеся только пунктами пересылки образцов крови беременных за границу. Пять американских фирм, активно предлагающих свои услуги на рынке НИПТ, являются сугубо коммерческими, они не зарегистрированы в Европе и тем более в России. Однако такие исследования возможны в России и уже проводятся в Москве [25], но для нашей страны этого ничтожно мало. Кроме того, в настоящее время отечественные оборудование и реактивы для проведения НИПТ не производятся, отсутствуют сертифицированные программы и базы данных для биоинформационного анализа полученных при полногеномном или целевом секвенировании результатов. Коммерческие варианты пересылки образцов крови или предварительно выделенных образцов ДНК беременных за границу вступают в конфликт с законодательством РФ, а получаемые из-за рубежа заключения не являются юридически достаточным основанием для прерывания беременности или для жалоб беременной в случае ошибочного результата. Ситуация усугубляется тем, что после НИПД даже при получении неблагоприятного ответа женщина зачастую отказывается от проверки методами ИПД. Более того, заплатив 35–50 тыс. рублей за НИПТ, беременная не может в случае недостоверного заключения или отсутствия результата предъявить претензии ни к фирме-посреднику, ни к лаборатории,

проводившей анализ. Она дает согласие на пересылку биологического материала за границу и на возможное отсутствие результата, после чего ни одна инстанция не несет юридической ответственности за дальнейшие результаты.

Немаловажной проблемой, затрудняющей широкое внедрение новых методов, является дефицит специалистов, способных квалифицированно осуществлять пре- и посттестовое консультирование беременных.

Как мы неоднократно отмечали [1, 2, 26], возможный путь решения упомянутых проблем в России заключается в организации специализированных центров НИПТ с сертифицированным оборудованием на базе уже существующих НИИ и Федеральных центров молекулярных исследований, а также постоянно действующих циклов по повышению квалификации врачей акушеров-гинекологов по медицинской генетике и пренатальной диагностике.

Литература

1. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Новые возможности генетической пренатальной диагностики // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64. – № 2. – С. 4–12. [Baranov VS, Kuznetsova TV. Novel options in Prenatal Genetic Diagnostic. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(2):4-12. (In Russ.)]
2. Кашеева Т.К., Баранов В.С. Биохимический пренатальный скрининг в эпоху эры неинвазивной диагностики. Вместе или врозь? // Медицинская генетика. – 2015. – № 7. – С. 3–8. [Kashcheeva TK, Baranov VS. Biochemical prenatal screening in the era of non-invasive prenatal diagnostics. Together or apart? *Meditsinskaya genetika*. 2015;14(7): 3-8. (In Russ.)]
3. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42:15-33. doi: 10.1002/uog.12513.
4. Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, et al. Single-Nucleotide Polymorphism-Based Noninvasive Prenatal Screening in a High-Risk and Low-Risk Cohort. *Obstet Gynecol*. 2014;124(201):210-8. doi: 10.1097/AOG.0000000000000363.
5. Evans MI, Vermeesch JR. Current controversies in prenatal diagnosis 3: industry drives innovation in research and clinical application of genetic prenatal diagnosis and screening. *Prenat Diagn*. 2016;36(13):1172-7. doi: 10.1002/pd.4967.
6. Некрасова Е.С., Николаева Ю.А., Кашеева Т.К., и др. Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной патологии плода в 1-м триместре беременности. Опыт работы за 4 года // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Вып. 1. – С. 28–34. [Nekrasova ES, Nikolaeva YUA, Kashcheeva TK, et al. First Trimester Combined Ultrasound And Biochemical Screening Test For Fetal Chromosomal Abnormalities. Four Years Experience. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2007;(1):28-34. (In Russ.)]
7. Кашеева Т.К., Николаева Ю.А., Карпов К.П., и др. Ранний пренатальный скрининг — состояние, трудности, новые возможности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Вып. 3. – С. 69–75. [Kashcheeva TK, Nikolaeva YUA, Karpov KP, et al. Early prenatal biochemical screening, present state, current problems and options. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012;(3):69-75. (In Russ.)]
8. Жученко Л.А., Голошубов П.А., Андреева Е.Н., и др. Анализ результатов раннего пренатального скрининга, выполняющегося по национальному приоритетному проекту «Здоровье» в субъектах Российской Федерации. Результаты российского мультицентрового исследования «Аудит-2014» // Медицинская генетика. – 2014. – Т. 13. – № 6. – С. 3–54. [Zhuchenko LA, Golosubov PA, Andreeva EN, et al. Analysis of the results of early prenatal screening activities of the national priority project "Health" in the Russian Federation regions. Results of Russian multicenter study "Audit-2014". *Meditsinskaya genetika*. 2014;13(6):3-54. (In Russ.)]
9. Николаидес К. Ультразвуковое исследование в 11–13 + 6 недель беременности: пер. с англ. – СПб.: Петрополис, 2007. – 144 с. [Nikolaides K. Ul'trazvukovoe issledovanie v 11–13 + 6 nedel' beremennosti: translated from Engl. Saint Petersburg: Petropolis; 2007. (In Russ.)]
10. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Кашеева Т.К., и др. Современные алгоритмы и новые возможности пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний: метод. реком. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2013. – 150 с. [Baranov VS, Kuznecova TV, Kashcheeva TK, et al. Sovremennye algoritmy i novye vozmozhnosti prenatal'noj diagnostiki nasledstvennyh i vrozhdennyh zabolevanij: metod. rekom. Saint Petersburg: Izd-vo N-L; 2013. (In Russ.)]
11. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Иващенко Т.Э., и др. Пренатальная диагностика // Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы: руководство для врачей. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 308–346. [Baranov VS, Kuznecova TV, Ivashchenko TJe, et al. Prenatal'naja diagnostika. In: *Meditsinskaja laboratornaja diagnostika: programmy i algoritmy: rukovodstvo dlja vrachej*. 3th ed. Moscow: GJeOTAR-Media; 2014. P. 308-346. (In Russ.)]
12. Ogilvie C, Akolekar R. Pregnancy Loss Following Amniocentesis or CVS Sampling-Time for a Reassessment of Risk. *J Clin Med*. 2014;3(3):741-6. doi: 10.3390/jcm3030741.

13. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):16-26. doi: 10.1002/uog.14636.
14. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, et al. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147,987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):38-44. doi: 10.1002/uog.15820.
15. 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(1):32-46.
16. 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.
17. Suzumori N, Ebara T, Yamada T, et al. Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma is affected by fetal trisomy. *J Hum Genet.* 2016;61(7):647-52. doi: 10.1038/jhg.2016.25.
18. Sarno L, Revello R, Hanson E, et al. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(6):705-11. doi: 10.1002/uog.15913.
19. Revello R, Sarno L, Ispas A, et al. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(6):698-704. doi: 10.1002/uog.15851.
20. 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;45:249-66. doi: 10.1002/uog.14791.
21. van Schendel RV, Page-Christiaens GC(Lieve), Beulen L, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part II. Women's perspectives. *Prenatal Diagnosis.* 2016;36:1091-8. doi: 10.1002/pd.4941.
22. Broberg L, Ersbøll AS, Backhausen MG, et al. Compliance with national recommendations for exercise during early pregnancy in a Danish cohort. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2015;15:317. doi: 10.1186/s12884-015-0756-0.
23. Miltoft CB, Wulff CB, Kjærgaard S, et al. Parental Decisions about Prenatal Screening and Diagnosis among Infants with Trisomy 21 in a National Cohort with High Uptake of Combined First-Trimester Screening. Danish Fetal Medicine Study Group. *Fetal Diagn Ther.* 2016; Jul 23.
24. Oepkes D, Page-Christiaens GC (Lieve), Bax CJ, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I. Clinical impact. *Prenatal Diagnosis.* 2016;36:1083-90. doi: 10.1002/pd.4945.
25. Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Барков И.Ю., и др. Новые подходы к проведению пренатального скрининга хромосомной патологии: ДНК-скрининг по крови матери // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 8. – С. 72–78. [Suhih GT, Trofimov DJu, Barkov IJu, et al. New approaches to prenatal screening for chromosomal abnormalities: Maternal blood DNA screening. *Obstetrics and Gynecology.* 2016;(8):72-8. (In Russ.)]
26. Баранов В.С., Кашеева Т.К., Кузнецова Т.В. Достижения, сенсации и трудности пренатальной молекулярно-генетической диагностики // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – № 2. – С. 70–80. [Baranov VS, Kashcheeva TK, Kuznetsova TV. Achievements, sensations and problems of molecular prenatal diagnostics. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2016;(2):70-80. (In Russ.)]

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Татьяна Константиновна Кашеева — д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории пренатальной диагностики. ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** tkklpd@mail.ru.

Татьяна Владимировна Кузнецова — д-р биол. наук, доцент, ведущ. науч. сотр. лаборатории пренатальной диагностики. ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** tkuznetsova@mail.ru.

Владислав Сергеевич Баранов — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий лабораторией пренатальной диагностики. ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** baranov@VB2475.spb.edu.

Tatyana K. Kasheeva — Dr Biol Sci, leading researcher of Laboratory of prenatal diagnosis of inherited and inborn disorders. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** tkklpd@mail.ru.

Tatyana V. Kuznetsova — Dr Biol Sci, associate professor, leading researcher of Laboratory of prenatal diagnosis of inherited and inborn disorders. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** tkuznetsova@mail.ru.

Vladislav S. Baranov — Dr Med Sci, professor, corresponding member of Russian Academy of Science, head of Laboratory of prenatal diagnosis of inherited and inborn disorders. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** baranov@VB2475.spb.edu.