

## Случайные находки при использовании полногеномного неинвазивного пренатального теста: клинические и этические аспекты

© А.С. ОЛЕНЕВ<sup>1</sup>, Е.Е. БАРАНОВА<sup>2,3</sup>, О.В. САГАЙДАК<sup>3</sup>, Е.С. КУЗНЕЦОВА<sup>3</sup>, А.М. ГАЛАКТИОНОВА<sup>3</sup>,  
М.Т. КАПЛАНОВА<sup>3</sup>, М.С. БЕЛЕНИКИН<sup>3</sup>, В.А. ГНЕТЕЦКАЯ<sup>3,4</sup>, Е.Н. СОНГОЛОВА<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ООО «Эвоген», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ООО «Мать и дитя», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Проанализировать этические и клинические аспекты выявления случайных находок при использовании полногеномного неинвазивного пренатального теста.

**Материал и методы.** С помощью полногеномного неинвазивного пренатального теста (НИПТ) проанализирован 5181 образец крови в период с 01.04.20 по 30.09.20. Для дальнейшей верификации результатов НИПТ проводили инвазивную диагностику с последующим кариотипированием и молекулярно-генетическим анализом.

**Результаты.** В 21 случае выявлен высокий риск редких трисомий по аутосомам и риск клинически значимых микрохромосомных аномалий плода или вариаций числа копий генов (copy number variation — CNV).

**Заключение.** Случайные находки при применении полногеномного НИПТ могут повысить эффективность пренатальной диагностики, позволив выявить редкие трисомии и микрохромосомные аномалии. Требуется дополнительные исследования для составления отечественных рекомендаций по выдаче случайных находок, выявленных пренатально с учетом клинических и этических аспектов.

**Ключевые слова:** хромосомная патология, фетальная фракция, пренатальный скрининг первого триместра, неинвазивное пренатальное тестирование, НИПТ, микрохромосомные перестройки, многоплодная беременность.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Оленев А.С. — e-mail: [olenevas@zdrav.mos.ru](mailto:olenevas@zdrav.mos.ru)

Баранова Е.Е. — e-mail: [baranova@evogenlab.ru](mailto:baranova@evogenlab.ru)

Сагайдак О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>; e-mail: [sagaydak@evogenlab.ru](mailto:sagaydak@evogenlab.ru)

Кузнецова Е.С. — e-mail: [e.kuznetsova@evogenlab.ru](mailto:e.kuznetsova@evogenlab.ru)

Галактионова А.М. — e-mail: [galaktionova@evogenlab.ru](mailto:galaktionova@evogenlab.ru)

Капланова М.Т. — e-mail: [kaplanova@evogenlab.ru](mailto:kaplanova@evogenlab.ru)

Беленикин М.С. — e-mail: [belenikin@evogenlab.ru](mailto:belenikin@evogenlab.ru)

Гнетецкая В.А. — e-mail: [gnetetskaya@evogenlab.ru](mailto:gnetetskaya@evogenlab.ru)

Сонголова Е.Н. — e-mail: [songolova@mail.ru](mailto:songolova@mail.ru)

**Автор, ответственный за переписку:** Кузнецова Е.С. — e-mail: [e.kuznetsova@evogenlab.ru](mailto:e.kuznetsova@evogenlab.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Оленев А.С., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В., Кузнецова Е.С., Галактионова А.М., Капланова М.Т., Беленикин М.С., Гнетецкая В.А., Сонголова Е.Н. Случайные находки при использовании полногеномного неинвазивного пренатального теста: клинические и этические аспекты. *Проблемы репродукции*. 2021;27(1):78–87. <https://doi.org/10.17116/repro20212701178>

## Random findings in the use of a whole genome noninvasive prenatal test: clinical and ethical aspects

© A.S. OLENEV<sup>1</sup>, E.E. BARANOVA<sup>2,3</sup>, O.V. SAGAYDAK<sup>3</sup>, E.S. KUZNETSOVA<sup>3</sup>, A.M. GALAKTIONOVA<sup>3</sup>, M.T. KAPLANOVA<sup>3</sup>,  
M.S. BELENIKIN<sup>3</sup>, V.A. GNETETSKAYA<sup>3,4</sup>, E.N. SONGOLOVA<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Moscow City Health Department «City Clinical Hospital No 24», Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Medicogenetic laboratory «Evogen», Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Group of companies «Mother and child», Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Moscow City Health Department «L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No 67», Moscow, Russia

### ABSTRACT

**Objective.** To analyze the ethical and clinical aspects of accidental findings identification using a whole genome non-invasive prenatal test (NIPT).

**Materials and methods.** From 01.04.20 to 30.09.20 in Moscow 5181 blood samples were analyzed by whole genome NIPT. To further results verification an invasive diagnostic was performed followed by karyotyping and chromosomal microarray analysis (aCGH). Results: In 21 cases, a high risk of rare autosomal trisomies and clinically significant microchromosomal fetus abnormalities or copy number variation (CNV) were revealed.

**Conclusion.** Accidental findings by whole genome NIPT could increase the efficiency of prenatal diagnosis, allowing to detect rare trisomies and microchromosomal abnormalities. However, additional research is required to formulate clinical guidelines on accidental NIPT detected findings interpretation, on its clinical and ethical aspects.

**Keywords:** chromosomal pathology, fetal fraction, first trimester prenatal screening, non-invasive prenatal testing, NIPT, microchromosomal rearrangements, multiple pregnancy

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Olenev A.S. — e-mail: olenevas@zdrav.mos.ru

Baranova E.E. — e-mail: baranova@evogenlab.ru

Sagaydak O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>; e-mail: sagaydak@evogenlab.ru

Kuznetsova E.S. — e-mail: e.kuznetsova@evogenlab.ru

Galaktionova A.M. — e-mail: galaktionova@evogenlab.ru

Kaplanova M.T. — e-mail: kaplanova@evogenlab.ru

Belenikin M.S. — e-mail: belenikin@evogenlab.ru

Gnetetskaya V.A. — e-mail: gnetetskaya@evogenlab.ru

Songolova E.N. — e-mail: songolova@mail.ru

**Corresponding author:** Kuznetsova E.S. — e-mail: e.kuznetsova@evogenlab.ru

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Olenev AS, Baranova EE, Sagaydak OV, Kuznetsova ES, Galaktionova AM, Kaplanova MT, Belenikin MS, Gnetetskaya VA, Songolova EN. Random findings in the use of a whole genome noninvasive prenatal test: clinical and ethical aspects. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2021;27(1):78–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20212701178>

Одной из ведущих причин высокой пренатальной смертности и инвалидности детей в развитых странах являются хромосомные аномалии (ХА). Наиболее частые патологии — трисомия 21-й хромосомы, которая приводит к синдрому Дауна, трисомия 18-й хромосомы — к синдрому Эдвардса, трисомия 13-й хромосомы, при наличии которой развивается синдром Патау. Частота выявления таких хромосомных патологий в популяции составляет 1:300—1:250 [1]. ХА часто сопровождаются угрозой выкидыша, неоднократными кровотечениями при беременности и преждевременными родами [2]. До недавнего времени наиболее эффективным методом скрининга распространенных ХА плода (синдромов Дауна, Эдвардса и Патау) считали биохимический скрининг в комбинации с ультразвуковым исследованием в первом триместре беременности. Комбинированная оценка риска развития патологии, полученная на основе уровней биохимических маркеров беременности (свободного хорионического гонадотропина человека и плазменного протеина) и величины воротникового пространства в 11—13 недель и 6 дней беременности, а также возрастных характеристик матери позволяет выявить до 80—90% плодов с трисомией 21-й хромосомы с долей ложноположительных результатов около 5% [3].

С развитием молекулярных технологий и открытием присутствия в крови беременных женщин свободно циркулирующих фрагментов ДНК плода стало возможным проводить скрининг на частые анеуплоидии с более высокой точностью — с помощью неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ). НИПТ

основан на высокопроизводительном секвенировании, позволяет анализировать внеклеточную ДНК (вкДНК) плода и определяет риск наличия анеуплоидий плода с точностью до 99% для трисомии 21-й хромосомы и до 96 и 91% для трисомии 18-й и 13-й хромосом соответственно [4].

Помимо трисомий по 21-й, 18-й и 13-й хромосомам также встречаются аномалии по другим хромосомам и клинически значимые изменения числа копий гена (CNV — copy number variation) (микроделеции и микродупликации), которые вносят значимый вклад в статистику младенческой заболеваемости и смертности. Проведение НИПТ позволяет выявлять эти ХА.

Редкие аутосомные трисомии часто связаны с неблагоприятным акушерским исходом, который различается в зависимости от конкретной хромосомы. Наиболее часто встречающиеся хромосомные анеуплоидии показаны для 7-й, 16-й и 22-й хромосом [5]. Микроделеционные/микродупликационные синдромы являются довольно редким событием и вместе составляют 1—2% всех врожденных аномалий новорожденных. Рождение детей с такими синдромами накладывает тяжелое бремя на семьи этих детей и на общество.

Существует два основных подхода, используемых в технологии НИПТ: таргетное секвенирование — для анализа определенных участков интересующих хромосом и полногеномное секвенирование — для анализа всей исследуемой последовательности ДНК. Некоторые НИПТ, основанные на таргетном секвенировании, помимо трисомий по 21-й, 18-й и 13-й хро-

мосомам позволяют дополнительно выявлять риск патологии по половым хромосомам и некоторым микроделеционным, микродупликационным синдромам. Полногеномный подход позволяет выявить риск в том числе и редких микроструктурных перестроек хромосом [6]. Также появились методы НИПТ, позволяющие оценить риск наличия моногенных синдромов у плода [7].

Частота микроделеционных/микродупликационных синдромов не зависит от возраста беременных женщин и довольно высока — 1:270, что значительно выше распространенности синдрома Дауна у молодых женщин [8]. В литературе показано, что при использовании НИПТ только на частые анеуплоидии в пренатальном скрининге беременных клинически значимые CNV (микроделеции/микродупликации) остаются недиагностированными, и эти нарушения вряд ли будут обнаружены при ультразвуковом исследовании в первом триместре беременности [6, 9].

Использование полногеномного, а не таргетного НИПТ позволяет определять вероятность наличия патологии по всем 22 аутосомам, половым хромосомам, включая клинически значимые CNV, однако в отношении обнаружения микрохромосомных перестроек точность НИПТ значительно ниже [10]. Полногеномный НИПТ позволяет выявлять микроструктурные перестройки размером <10 Мб [11].

В Российской Федерации внедрение полногеномного НИПТ началось в г. Москве. В рамках пилотного проекта согласно приказу Департамента здравоохранения Москвы от 13.03.20 №199 «Об организации проведения неинвазивного пренатального теста в городе Москве» (№199 ДЗМ) всем беременным жительницам Москвы с риском хромосомной патологии 1:101—1:2500 по результатам пренатального скрининга первого триместра предлагается дополнительно пройти НИПТ. Этому обследованию также подлежат пациентки группы высокого риска (1:100 и выше), которые согласились на проведение инвазивной пренатальной диагностики (ИПД). НИПТ проводится также пациенткам по решению городского пренатального консилиума при наличии показаний независимо от показателей индивидуального риска по результатам скрининга первого триместра [12].

Первые результаты пилотного проекта с данными о частоте выявления распространенных анеуплоидий сформулированы в других работах авторов. В настоящей работе приводится информация о выявленных аномалиях редких хромосом, а также о микрохромосомных перестройках — так называемых «случайных находках» при проведении полногеномного НИПТ.

Цель исследования — проанализировать этические и клинические аспекты «случайных находок» при использовании полногеномного НИПТ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Пациенты

В период с 1 апреля по 30 сентября 2020 г. проанализирован 5181 образец крови беременных женщин. Проведение НИПТ предусмотрено для женщин, состоящих на учете по беременности в медицинских организациях ДЗМ и являющихся жителями Москвы, с индивидуальным риском развития ХА плода 1:101—1:2500, а также для беременных с высоким риском (1:100 и выше) в случае согласия пациентки на проведение инвазивной диагностики. Взятие крови на НИПТ обычно осуществляется в день проведения ИПД.

### Подготовка образцов для секвенирования

Перед забором крови получено письменное информированное добровольное согласие от каждой пациентки, в котором женщина могла отметить, согласна ли она на определение рисков «случайных находок». Для проведения исследования забор крови осуществлялся в специализированные пробирки типа STRECK, обеспечивающие сохранность вкДНК, объемом 10 мл, с нанесенными на них идентификационными номерами пациенток. Транспортировку образцов и хранение пробирок до обработки проводили при температуре 6—37 °С. Отделение плазмы крови и выделение вкДНК (все манипуляции с пробирками, количество и скорость откручивания проводили в соответствии с протоколом производителя пробирок). После центрифугирования бесклеточную плазму крови хранили при температуре –80 °С.

### Создание библиотек и секвенирование

Создание библиотек для секвенирования, секвенирование библиотек ДНК и анализ полученных данных проводили в соответствии с протоколом производителя. Оценку распределения по размерам библиотек выполняли с помощью Qiagen QIAxcel. Все экспериментальные этапы подготовки к секвенированию осуществляли в соответствии с оригинальным протоколом BGI NIFTY, одноконцевое секвенирование (SE50) проводили с использованием валидированной для выполнения исследований платформы BGISEQ-500 (производство BGI Group, Китай). Для обчета результатов секвенирования использовали оригинальное программное обеспечение BGI HALOS NIFTY 2.3.2.1011 (BGI). В отчет включены риски по наиболее частым трисомиям (хромосом 21-й, 18-й и 13-й), и также риски по аномалиям половых хромосом и «случайные находки» по другим хромосомам, включая структурные или микроструктурные перестройки.

### Инвазивная пренатальная диагностика и последующий генетический анализ ДНК плода

Для подтверждения положительных результатов НИПТ (с высоким риском хромосомных аномалий

плода) женщинам рекомендовано медико-генетическое консультирование для направления на ИПД (преимущественно амниоцентез). Последующий генетический анализ материала плода проводили с помощью цитогенетического исследования, в некоторых случаях дополнительно проводилось молекулярно-генетическое исследование на чипах.

### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Описательные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха для непрерывных переменных и в процентах для категориальных переменных. Сравнение между группами проводилось с использованием *U*-критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных, а для категориальных переменных — с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) или точного критерия Фишера. Значения  $p \leq 0,05$  считались статистически значимыми. Расчеты проводились с использованием пакета для статистической обработки Wizard Ver 1.9.47(275).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с 01.04.20 по 30.09.20 проанализирован 5181 образец крови беременных женщин — жительниц Москвы. Средний возраст всех пациенток, которые прошли НИПТ, составил  $34,4 \pm 4,3$  года. Средний срок беременности, в котором определены риски хромосомных аномалий, — 14 недель и 1 день  $\pm 1$  неделя и 3 дня. В 53,0% случаев возраст беременных женщин составил 35 лет и старше. Большинство беременностей — спонтанные и одноплодные (96,8 и 98,6% соответственно).

Из 5181 проанализированных образцов крови женщин результаты НИПТ, свидетельствующие о наличии риска хромосомной патологии (далее по тексту — положительный результат НИПТ), получены в 117 случаях. В 94 случаях выявлен положительный результат НИПТ по частым хромосомам, включая половые хромосомы: трисомии 21-й хромосомы (синдром Дауна) — в 50 случаях, трисомии 18-й хромосомы (синдром Эдвардса) — в 17 случаях, в 5 случаях — трисомии 13-й хромосомы (синдром Патау) и аномалии по половым хромосомам — в 22 случаях. В 21 случае выявлены «случайные находки» (табл. 1).

Расценены как имеющие низкий риск наличия хромосомных аномалий (далее — отрицательный результат) 4888 образцов крови. В 176 случаях проведение НИПТ не удалось ввиду низкой фетальной фракции (ниже 3,5%).

Из 21 положительного результата НИПТ по наличию редких трисомий и/или микроструктурных хромосомных изменений по результатам ИПД 6 подтверждены. В 12 случаях положительные результаты НИПТ не подтверждены по результатам ИПД (ложноположительные результаты). Отказались от про-

ведения ИПД 3 пациентки. Частота ложноположительных результатов в нашем исследовании составила 0,21% для редких ХА.

Доля образцов, при анализе которых выявлены и подтверждены ИПД «случайные находки», среди всех образцов с положительным подтвержденным ИПД результатом НИПТ составила 8,2% (6 из 73).

Статистически значимых различий по полу плода, по возрасту, массе тела и росту женщин, у которых с помощью НИПТ выявлены «случайные находки», и у женщин, у которых по НИПТ у плода выявлен риск частых анеуплоидий, не было (табл. 2).

Далее представлены наиболее интересные клинические случаи, подтверждающие эффективность применения НИПТ у пациенток из группы риска 1:101—1:2500 по результатам пренатального скрининга первого триместра.

### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

**Беременная 1, 29 лет.** Первая самостоятельная беременность, протекала без патологии. Пренатальный скрининг первого триместра проведен в кабинете пренатальной диагностики (КПД) в сроке 11—12 недель. Копчико-теменной размер (КТР) плода на момент исследования — 54,0 мм (11 нед 6 дней), толщина воротникового пространства (ТВП) — 1,70 мм, частота сердечных сокращений (ЧСС) плода 175 уд/мин.

Пороков и аномалий развития плода на момент исследования не выявлено. Сывороточные маркеры: ХГЧ — 3,017 МоМ, РАРР — А 0,701 МоМ. Рассчитанный индивидуальный риск хромосомной патологии плода (Astraia): трисомия 21 — 1:137; трисомия 18 — 1:20000; трисомия 13 — 1:4644. Согласно приказу №199 ДЗМ, женщине проведен НИПТ в 12—13 недель. Результат: риск хромосомной патологии плода не может быть определен из-за низкой фетальной фракции. Рекомендован повторный анализ. НИПТ выполнен повторно в 16—17 недель беременности. Результат НИПТ: дупликация 2-й хромосомы — dup(2p25.3-p21) (рис. 1). По результатам НИПТ проведена консультация врача-генетика, рекомендовано проведение ИПД (амниоцентез) в 18—19 недель.

С целью дообследования беременная обратилась в госпиталь «Мать и дитя», где проведен молекулярно-генетический анализ (aCGH) плода.

Результат:

1. Обнаружена микроделеция короткого плеча (p) 2-й хромосомы с позиции 42 444 до позиции 2 246 200, захватывающая регион 2p25.3. Размер: 2.203.756 п.н. В зону микроделеции попадают ряд OMIM аннотированных генов, связанных с аутосомно-рецессивными заболеваниями. В базах данных ISCA и DECIPHER обнаруженная микроделеция определена как патогенная, связанная с задержкой развития и характерным фенотипом (в том числе врожденные пороки развития).

**Таблица 1.** Выявленные «случайные находки» в результате полногеномного неинвазивного пренатального тестирования и результаты инвазивной пренатальной диагностики

**Table 1.** Revealed «accidental findings» as a result of whole genome non-invasive prenatal test and the results of invasive prenatal diagnostics

№	Возраст	Группа риска	Результат НИПТ	Результат ИПД
1	33	1:101—1:2500	Трисомия 8	46,XY
2	26	1:101—1:2500	Трисомия 7	mos 47,XY,+7[3]/46,XY[22]
3	25	1:101—1:2500	Трисомия 8	46,XX
4	39	1:100 и выше	Трисомия 16	46,XX
5	32	1:100 и выше	Трисомия 16	46,XX Беременность прервана — 23.07.2020. УЗИ: беременность 22 недели 3 дня. Тазовое предлежание. Рубец на матке. Нарушение МПК и ФПК III степени. Ранняя ЗРП
6	37	1:101—1:2500	Трисомия 8	46,XY
7	30	1:101—1:2500	Трисомия 3	46,XY
8	35	1:101—1:2500	Трисомия 16	46,XX
9	38	1:101—1:2500	Трисомия 7	Отказ от ИПД
10	39	1:101—1:2500	Трисомия 8	Отказ от ИПД
11	37	1:100 и выше	Трисомия 22	mos46,XY,der(14;22)(q10;q10)[24]/46,XY[6]
12	40	1:101—1:2500	Трисомия 16	46,XY
13	37	1:101—1:2500	del(18q22.1-q23)+T18	46,XY
14	38	1:100 и выше	T18+XO	69,XXY
15	40	1:101—1:2500	dup(20p12.2-p11.21)	46,XX
16	29	1:101—1:2500	dup(2p25.3-p21)	arr[GRCh37]2p25.3(42444_2246200)x1, 2p25.3p22.2(2308980_36982202)x3
17	38	1:101—1:2500	del(1p35.2-p13.2)	46,XY
18	36	1:101—1:2500	dup(12p13.33-p11.1)	47,XX,+mar
19	29	1:101—1:2500	dup(4p16.3-p15.1); del(8p23.3-p23.1); dup(8p23.1-p11.22)	Прерывание беременности по причине нежизнеспособного плода в связи с ВПР во втором триместре: 14.09.2020 в 20 недель+6 дней. ВПР: врожденные аномалии сердечных камер и соединений. Без проведения ИПД
20	39	1:101—1:2500	dup(18p11.32-p11.21)	47,XX+mar
21	41	1:101—1:2500	dup(18p11.32-p11.21)	46,XX

*Примечание.* НИПТ — неинвазивное пренатальное тестирование; ИПД — инвазивная пренатальная диагностика; ВПР — врожденные пороки развития; ЗРП — задержка развития плода; МПК — маточно-плацентарное кровообращение; ФПК — фетоплацентарное кровообращение.

**Таблица 2.** Влияние пола, возраста и роста беременных женщин, а также мужского пола плода на выявление положительного результата неинвазивного пренатального тестирования

**Table 2.** Sex, age and height of pregnant women, as well as the male sex of the fetus, influence on the detection of positive results of non-invasive prenatal test

Параметр	Женщины, у которых по НИПТ у плода выявлены «случайные находки»	Женщины, у которых по НИПТ у плода выявлены частые анеуплоидии	Статистическая значимость, <i>p</i>
Возраст, лет	36 [29; 39]	37 [32; 40]	0,629
Масса тела, кг	59,5 [55; 63]	63 [57; 71]	0,382
Рост, см	164,5 [164; 168]	165 [160; 170]	0,880
Мужской пол плода, %	50	59,70	0,644

2. Обнаружена дупликация короткого плеча (p) 2-й хромосомы с позиции 23 08 980 до позиции 36 982 202, захватывающая регион с 2p25.3 по с 2p22.2. Размер: 34.673.222 п.н. В зону дупликации попадают ряд OMIM-аннотированных генов, связанных с аутосомно-рецессивными заболеваниями. В базах данных ISCA и DECIPHER обнаруженная микроделеция определена как патогенная, связанная с задержкой развития и характерным фенотипом (в том числе врожденные пороки развития) (рис. 2).

По результатам инвазивной диагностики проведен пренатальный консилиум. Семья приняла реше-

ние о прерывании беременности с учетом выявленной хромосомной патологии плода.

**Беременная 2, 26 лет.** Вторая самостоятельная беременность, протекала без патологии. В анамнезе одни срочные роды. Пренатальный скрининг первого триместра проводился в КПД в сроке 12—13 недель. КТР на момент исследования — 68,0 мм (12 нед 3 дня), ТВП — 1,70 мм, ЧСС плода 160 уд/мин. Пороки и аномалии развития плода на момент исследования не выявлены. Сывороточные маркеры: ХГЧ 0,934 МоМ, РАРР-А 0,392 МоМ. Риск хромосомной патологии плода (Astraia): трисомия 21 — 1:2248; три-

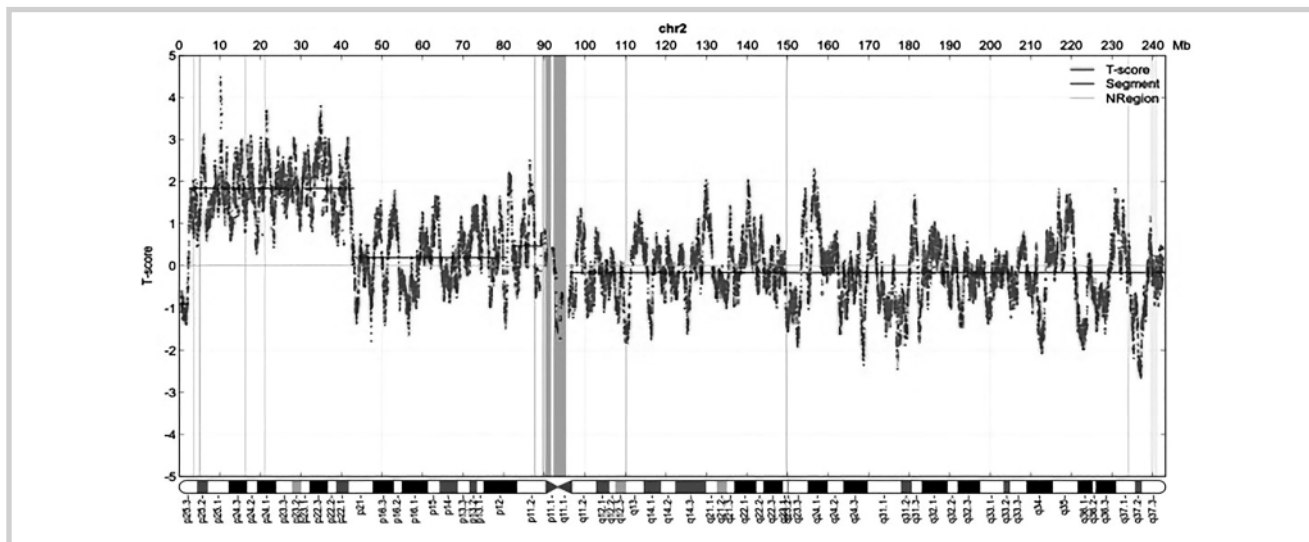


Рис. 1. Выявленный риск дупликации 2-й хромосомы по результатам неинвазивного пренатального тестирования.

Fig. 1. Chromosomal microarray-like result for chromosome 2 duplication based on the results of whole genome non-invasive prenatal test.

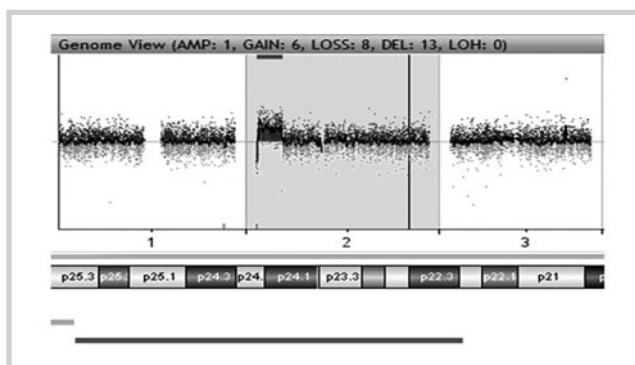


Рис. 2. Выявлены микроделеция и дупликация короткого плеча 2-й хромосомы по результатам молекулярно-генетического анализа (aCGH).

Fig. 2. Chromosomal microarray analysis (aCGH) result for microdeletion and simultaneous duplication on the short arm of the chromosome 2.

сомия 18 — 1:18084; трисомия 13 — 1:20000. По результатам НИПТ выявлен риск трисомии 7-й хромосомы (рис. 3).

Результат FISH: При использовании субтеломерных ДНК-зондов на короткое и длинное плечо хромосомы 7 обнаружен мозаицизм: в 4 клетках — 3 копии локусов 7PTEL03, 7QTEL20 хромосомы 7, в 25 клетках — 2 копии локусов 7PTEL03, 7QTEL20 хромосомы 7. Результат цитогенетического исследования: кариотип плода —  $\text{mos}47,XY,+7[3]/46,XY[22]$ . При цитогенетическом исследовании выявлен хромосомный мозаицизм: в 3 клетках — трисомия хромосомы 7 (рис. 4), в 22 клетках — нормальный мужской кариотип.

По результатам инвазивной диагностики проведен пренатальный консилиум. С учетом выявленной па-

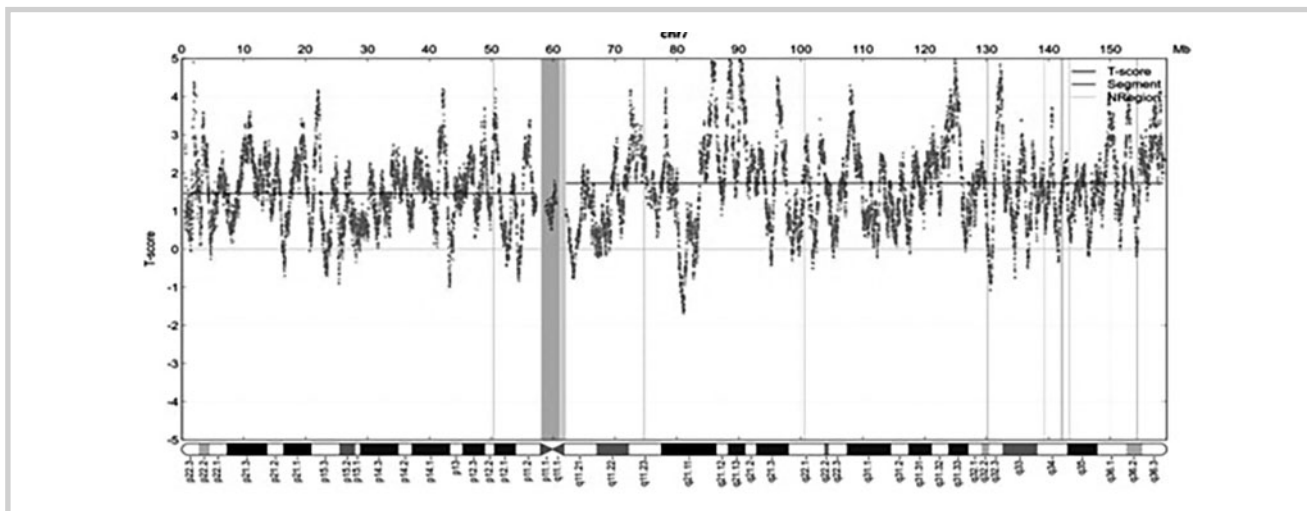
тологии плода по итогам пренатального консилиума семья приняла решение о прерывании беременности.

**Беременная 3, 35 лет.** Вторая самостоятельная беременность, протекала без патологии. В анамнезе одни срочные роды. Пренатальный скрининг первого триместра проведен в КВД в сроке 12—13 недель. КТР на момент исследования составил — 62,5 мм (12 нед 3 дня), ТВП — 3,00 мм, ЧСС плода 157 уд/мин. Пороки и аномалии развития плода на момент исследования не выявлены. Сывороточные маркеры: ХГЧ 1,676 МоМ, PAPP-A 1,306 МоМ. Риск хромосомной патологии плода (Astraia): трисомия 21 — 1:948; трисомия 18 — 1:7539; трисомия 13 — 1:20000.

Результат НИПТ в 15—16 недель: высокий риск дупликации короткого плеча 12-й хромосомы  $\text{dup}(12\text{p}13.33\text{-p}11.1)$  (рис. 5). Рекомендована консультация врача-генетика.

По результатам НИПТ проведена консультация врача-генетика, рекомендовано выполнение ИПД (амниоцентез). В сроке беременности 16—17 недель проведен амниоцентез и выполнено цитогенетическое исследование. Результат цитогенетического исследования: кариотип плода:  $47,XX,+mar$  (рис. 6). При цитогенетическом исследовании выявлена маркерная хромосома у плода женского пола. Маркерная хромосома представлена двумя короткими плечами 12-й хромосомы. В базе данных редких генетических заболеваний Rarechromo патология описана как тетрасомия короткого плеча 12-й хромосомы (синдром Паллистера—Киллиана). Проявлениями данной патологии могут быть лицевые дизморфии, пороки развития сердечно-сосудистой системы, наиболее характерны диафрагмальные дефекты.

Заключение результата УЗ-исследования второго триместра: беременность 19 недель 0 дней. Низкая



**Рис. 3. Выявленный риск трисомии 7-й хромосомы по результатам неинвазивного пренатального тестирования.**

**Fig. 3. Chromosomal microarray-like result for trisomy chromosome 7 based on the non-invasive prenatal test.**

плацентация. Порок развития органов грудной клетки: левосторонняя диафрагмальная грыжа. Единственная артерия пуповины.

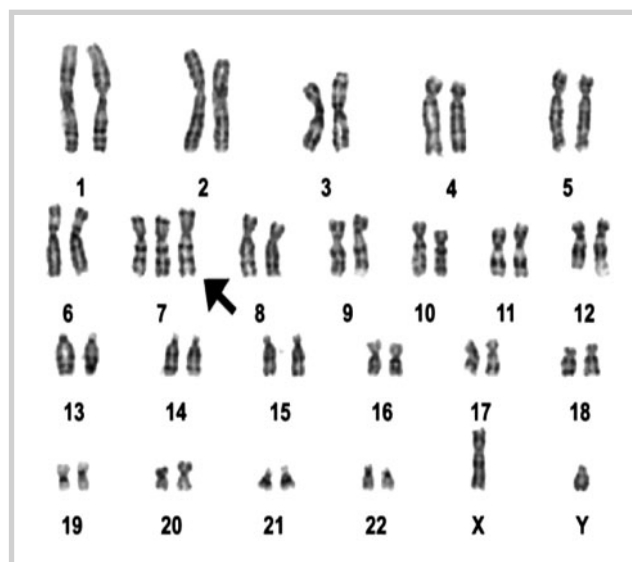
С учетом выявленной патологии плода по итогам пренатального консилиума семья приняла решение о прерывании беременности.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Возможности полногеномного НИПТ

Развитие молекулярных технологий во всем мире предоставляет возможность пересмотра существующей системы пренатального обследования беременных женщин. В некоторых развитых и развивающихся странах НИПТ включен в государственные программы пренатального скрининга ввиду доказанной высокой чувствительности и специфичности теста для часто встречающихся анеуплоидий (трисомия 21-й, 18-й и 13-й хромосом) [13, 14].

Выявление клинически значимых CNV при использовании НИПТ имеет особое значение. От 20 до 30% врожденных пороков развития связаны с микроделециями и микродупликациями, которые не выявляются стандартным цитогенетическим исследованием из-за низкой разрешающей способности метода (от 5 млн п.н.) [15]. Однако положительные результаты НИПТ рекомендуется подтверждать другими молекулярно-генетическими или цитогенетическими методами. Для подтверждения клинически значимых CNV, выявленных НИПТ, в настоящее время применяют метод сравнительной геномной гибридизации (aCGH) на материале плода, получаемом при ИПД. Выявление родительских (материнских) клинически значимых CNV случайным образом в ходе проведения НИПТ также поднимает этические вопросы об информировании пациентки о найденных CNV, исследование которых она не планировала [16].

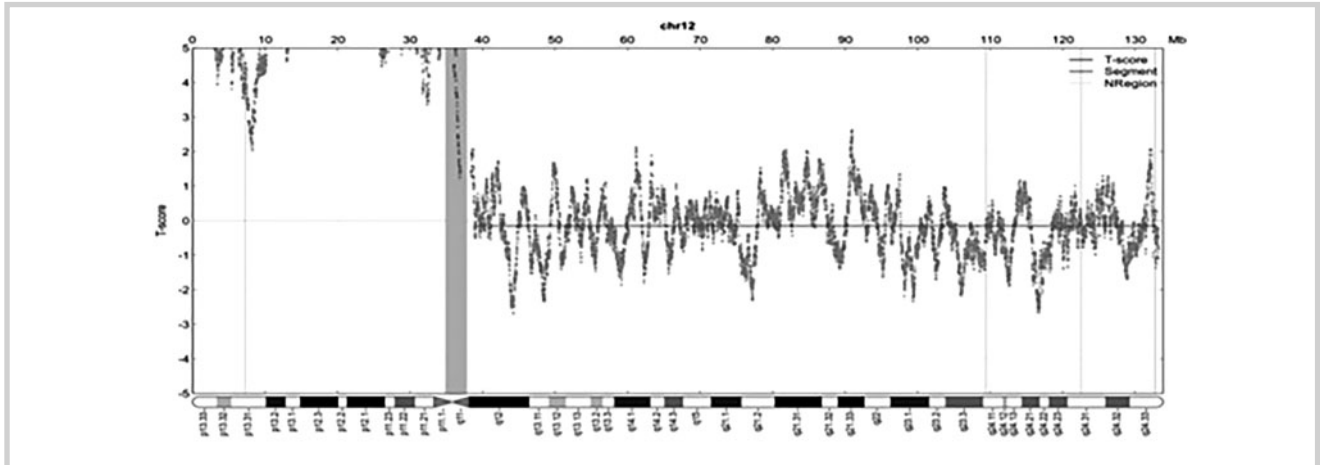


**Рис. 4. Результат цитогенетического исследования — трисомия 7-й хромосомы.**

**Fig. 4. The result of a cytogenetic analysis — fetus trisomy chromosome 7.**

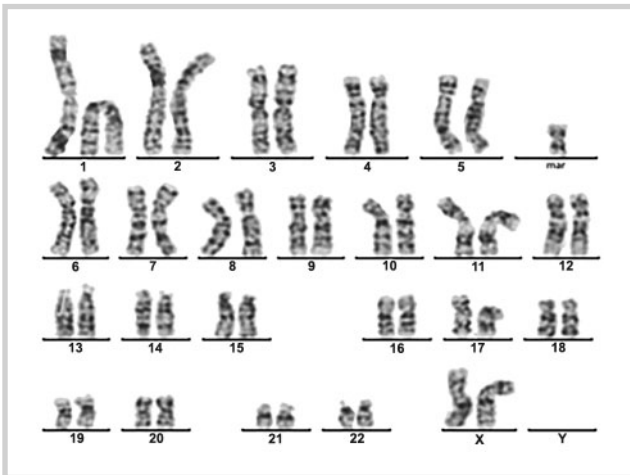
Профессиональные и научные организации, такие как Американский колледж медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) и Европейское общество генетики человека (The European Society of Human Genetics, ESHG) не рекомендуют рутинное применение НИПТ для выявления микрохромосомных аномалий [16–18].

В то же время большинство мнений экспертов и профессиональных рекомендаций говорят о том, что не следует скрывать информацию о клинически значимых аномалиях плода, выявленных при применении полногеномных методов у беременной женщины [19]. Таким образом, в профессиональном



**Рис. 5.** Выявленный риск дупликации короткого плеча 12-й хромосомы по результатам неинвазивного пренатального тестирования.

**Fig. 5.** Chromosomal microarray-like result for chromosome 12 based on the non-invasive prenatal test-duplication of the short arm.



**Рис. 6.** Результат цитогенетического исследования матери-алла плода 47,XX,+mar.

**Fig. 6.** The result of a cytogenetic analysis — fetus 47,XX,+mar.

сообществе отсутствует единое мнение по данному вопросу. При исследовании предпочтений беременных женщин показано, что они чаще, чем врачи предпочитают иметь информацию о риске дополнительных хромосомных аномалий, а не только частых анеуплоидий [20].

#### Ложноположительные и ложноотрицательные результаты НИПТ

Несмотря на высокую точность, возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Известно, что основными биологическими причинами ложных результатов являются фетоплацентарный мозаицизм, злокачественные новообразования матери, феномен исчезающего близнеца [21].

В целом частота ложноположительных результатов в нашем исследовании составила 0,21% для редких ХА, включая клинически значимые CNV. Этот показатель значительно ниже, чем в других публикациях [21]. Представленность патогенных микроструктурных аномалий связана с более низкими положительными прогностическими значениями и большей частотой ложноположительных результатов, вероятно, из-за низкой распространенности микроделеционных и микродупликационных синдромов в общей популяции. Частоты истинно положительных и ложноположительных результатов для редких трисомий и микроструктурных аномалий сопоставимы с результатами подобных исследований. Вероятной причиной ложноположительных результатов НИПТ в данном исследовании являются вариации числа копий у матери, а также плацентарный или материнский мозаицизм [22]. Ложноотрицательные результаты являются крайне редким феноменом для НИПТ и составляют в целом 0,01% [21].

#### ВЫВОДЫ

1. Вопрос рутинного определения редких анеуплоидий и микрохромосомных аномалий плода или вариаций числа копий генов в клинической практике остается широко дискутируемым и, вероятно, преждевременным. Однако при проведении полногеномного неинвазивного пренатального тестирования следует информировать беременных о его возможностях и с их информированного согласия сообщать о клинически значимых «случайных находках» неинвазивного пренатального тестирования, включающих риски развития редких анеуплоидий и микрохромосомных аномалий плода или вариаций числа копий генов.



2. Целесообразно проведение масштабных клинических и этических исследований с дальнейшим формированием рекомендаций по выдаче случайных находок, выявленных пренатально.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Оленев А.С., Сагайдак О.В., Баранова Е.Е., Кузнецова Е.С.

Сбор и обработка материала — Беленикин М.С., Капланова М.Т., Галактионова А.М., Гнетецкая В.А.

Статистический анализ данных — Сагайдак О.В., Кузнецова Е.С., Галактионова А.М.

Написание текста — Кузнецова Е.С., Сагайдак О.В., Баранова Е.Е.

Редактирование — Оленев А.С., Сонголова Е.Н., Сагайдак О.В., Баранова Е.Е., Галактионова А.М., Гнетецкая В.А.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Анализ результатов раннего пренатального скрининга в Российской Федерации «АУДИТ-2019». Информационно-справочные материалы.* М. 2019.  
*Analiz rezul'tatov rannego prenatal'nogo skrininga v Rossijskoj Federacii «AUDIT-2019». Informacionno-spravochnye materialy.* М. 2019.
2. Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Барков И.Ю., Донников А.Е., Шубина Е.С., Коростин Д.О., Екимов А.Н., Гольцов А.Ю., Бахарев В.А., Каретникова Н.А., Боровиков П.И., Тетруашвили Н.К., Ким Л.В., Гата А.С., Павлович С.В., Скрыбин К.Г., Прохорчук Е.Б., Мазур А.М., Пантюх К.С. Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери методом высокопроизводительного секвенирования. *Акушерство и гинекология.* 2016;6:129-157.  
Sukhikh GT, Trofimov DYU, Barkov IYu, Donnikov AE, Shubina ES, Korostin DO, Ekimov AN, Goltsov AYU, Bakharev VA, Karetnikova NA, Borovikov PI, Tetruashvili NK, Kim LV, Gata AS, Pavlovich SV, Scriabin KG, Prokhorchuk EB, Mazur AM, Pantyukh KS. Noninvasive prenatal DNA-screening of fetal aneuploidies from maternal blood by high-throughput sequencing. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016;6:129-157. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.18565/aig.2016.6.recommendations>
3. Сухих Г.Т., Каретникова Н.А., Шубина Е.С., Баранова Е.Е., Коростин Д.О., Екимов А.Н., Парсаданян Н.Г., Гус А.И., Бахарев В.А., Трофимов Д.Ю., Воеводин С.М., Тетруашвили Н.К. Неинвазивная пренатальная диагностика анеуплоидий методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) в группе женщин высокого риска. *Акушерство и гинекология.* 2015;4(15):5-9.  
Sukhikh GT, Karetnikova NA, Shubina ES, Baranova EE, Korostin DO, Ekimov AN, Parsadanyan NG, Gus AI, Bakharev VA, Trofimov DYU, Voevodin SM, Tetruashvili NK. Noninvasive prenatal diagnosis of aneuploidy by high-performance sequencing (NGS) in a group of high-risk women. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015;4(15):5-9. (In Russ.).
4. Harraway J. Non-invasive prenatal testing. *Australian Family Physician.* 2017;46(10):735-739.
5. Scott F, Bonifacio M, Sandow R, Ellis K, Smet ME, McLennan A. Rare autosomal trisomies: important and not so rare. *Prenatal Diagnosis.* 2018;38(10):765-771.  
<https://doi.org/10.1002/pgd.5325>
6. Srebnik MI, Knapen MFCM, Govaerts LCP, Polak M, Joosten M, Diderich KEM, van Zutven LJCM, Prinsen KAKE, Riedijk S, Go ATJI, Galjaard RH, Hoefsloot LH, Van Opstal D. Social and medical need for whole genome high resolution NIPT. *Molecular Genetics and Genomic Medicine.* 2020;8(1):e1062.  
<https://doi.org/10.1002/mgg3.1062>
7. Breveglieri G, D'Aversa E, Finotti A, Borgatti M. Non-invasive prenatal testing using fetal DNA. *Molecular Diagnosis and Therapy.* 2019;23(2):291-299.  
<https://doi.org/10.1007/s40291-019-00385-2>
8. Srebnik MI, Joosten M, Knapen MFCM, Arends LR, Polak M, van Veen S, Go ATJI, Van Opstal D. Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2018;51(4):445-452.  
<https://doi.org/10.1002/uog.17533>
9. Vossaert L, Wang Q, Salman R, Zhuo X, Qu C, Henke D, Seubert R, Chow J, U'ren L, Enright B, Stilwell J, Kaldjian E, Yang Y, Shaw C, Levy B, Wapner R, Berman A, Van den Veyver I, Beaudet A. Reliable detection of subchromosomal deletions and duplications using cell-based noninvasive prenatal testing. *Prenatal Diagnosis.* 2018;38(13):1069-1078.  
<https://doi.org/10.1002/pd.5377>
10. Pan X, Zhang C, Li X, Chen S, Ge H, Zhang Y, Chen F, Jiang H, Jiang F, Zhang H, Wang W, Zhang X. Non-invasive fetal sex determination by maternal plasma sequencing and application in X-linked disorder counseling. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2014;27(18):1829-1833.  
<https://doi.org/10.3109/14767058.2014.885942>
11. Chen Y, Yu Q, Mao X, Lei W, He M, Lu W. Noninvasive prenatal testing for chromosome aneuploidies and subchromosomal microdeletions/microduplications in a cohort of 42,910 single pregnancies with different clinical features. *Human Genetics.* 2019;131(1):60.  
<https://doi.org/10.1186/s40246-019-0250-2>
12. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 13.03.20 №199 «Об организации проведения неинвазивного пренатального теста в городе Москве». Ссылка активна на 17.02.20. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 13.03.20 №199 «Об организации проведения неинвазивного пренатального теста в городе Москве». Accessed February 17, 2021. (In Russ.).  
[https://www.southampton.ac.uk/~assets/doc/consent\\_and\\_confidentiality\\_2011.pdf](https://www.southampton.ac.uk/~assets/doc/consent_and_confidentiality_2011.pdf)
13. Noninvasive Prenatal Testing for Fetal Aneuploidy. Accessed February 17, 2021.  
<https://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Genetics/Noninvasive-Prenatal-Testing-for-Fetal-Aneuploidy>
14. van der Meij KRM, Siermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EMJ, Boter M, Diderich KEM, de Die-Smulders CEM, Duin LK, Faas BHW, Feenstra I, Haak MC, Hoffer MJV, den Hollander NS, Hollink IHIM, Jeehee FS, Knapen MFCM, Kooper AJA, van Langen IM, Lichtenbelt KD, Linskens IH, van Maarle MC, Oepkes D, Pieters MJ, Schuring-Blom GH, Sikkema-Raddatz B, Smeets DFCM, Srebnik MI, Suijkerbuijk RF, Tan-Sindhunata GM, van der Ven AJEM, van Zelder-Bhola SL, Henneman L, Galjaard RH, Van Opstal D, Weiss MM; Dutch NIPT Consortium. TRIDENT-2: National implementation of genome-wide non-invasive prenatal testing as a first-tier screening test in the Netherlands. *American Journal of Human Genetics.* 2019;105(6):1091-1101.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.10.005>

15. Liu H, Gao Y, Hu Z, Lin L, Yin X, Wan J, Chen D, Chen F, Jiang H, Ren J, Wang W. Performance evaluation of NIPT in detection of chromosomal copy number variants using low-coverage whole-genome sequencing of plasma DNA. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159233>
16. 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;16(8):3-10. Baranova EE, Belenikin MS, Zhuchenko LA, Izhevskaya VL. Non-invasive prenatal tests: European and American recommendations for use in clinical practice. *Medicinskaya genetika*. 2017;16(8):3-10. (In Russ.).
17. Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, Klugman S, Watson MS. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*. 2016;18(10):1056-1065. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.97>
18. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, Chitty LS, Fellmann F, Forzano F, Hall A, Henneman L, Howard HC, Lucassen A, Ormond K, Peterlin B, Radojkovic D, Rogowski W, Soller M, Tibben A, Tranebjærg L, van El CG, Cornel MC; 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. *European Journal of Human Genetics: EJHG*. 2015;23(11):1438-1450. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.57>
19. Royal College of Physicians, Royal College of Pathologists, British Society for Human Genetics. Consent and confidentiality in clinical genetic practice: Guidance on genetic testing and sharing genetic information. A report of the Joint Committee on Medical Genetics. 2011 September. Accessed February 17, 2021. [https://www.southampton.ac.uk/~assets/doc/consent\\_and\\_confidentiality\\_2011.pdf](https://www.southampton.ac.uk/~assets/doc/consent_and_confidentiality_2011.pdf)
20. Hill M, Johnson JA, Langlois S, Lee H, Winsor S, Dineley B, Horniachek M, Lalatta F, Ronzoni L, Barrett AN, Advani HV, Choolani M, Rabinowitz R, Pajkrt E, van Schendel RV, Henneman L, Rommers W, Bilardo CM, Rendeiro P, Ribeiro MJ, Rocha J, Bay Lund IC, Petersen OB, Becher N, Vogel I, Stefánsdóttir V, Ingvarsdóttir S, Gottfredsdóttir H, Morris S, Chitty LS. Preferences for prenatal tests for Down syndrome: an international comparison of the views of pregnant women and health professionals. *European Journal of Human Genetics: EJHG*. 2016;24(7):968-975. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.249>
21. Wang Y, Li S, Wang W, Dong Y, Zhang M., Wang X, Yin C. Cell-free DNA screening for sex chromosome aneuploidies by non-invasive prenatal testing in maternal plasma. *Molecular Cytogenetics*. 2020;13:10. <https://doi.org/10.1186/s13039-020-0478-5>
22. Samura O, Okamoto A. Causes of aberrant non-invasive prenatal testing for aneuploidy: A systematic review. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;59(1):16-20. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.11>

Поступила 10.01.2021

Received 10.01.2021

Принята к печати 21.02.2021

Accepted 21.02.2021