

Нормативно-правовое регулирование дородового скрининга с использованием неинвазивного пренатального теста в Российской Федерации

А.С.Оленев¹, Е.Е.Баранова^{2,3}, О.В.Сагайдак³, А.М.Галактионова³, М.С.Беленикин³,
В.А.Гнетецкая^{3,4}, Г.Ю.Зобкова^{3,5}, Е.В.Косова³, М.В.Макарова³, Е.Н.Сонголова⁵

¹Городская клиническая больница №24, Москва, Российская Федерация;

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация;

³ООО «Эвоген», Москва, Российская Федерация;

⁴Группа компаний «Мать и дитя», Москва, Российская Федерация;

⁵Городская клиническая больница №67 им. Л.А.Ворохобова, Москва, Российская Федерация

В структуре причин неонатальной смертности и детской инвалидности выделяют врожденные пороки развития, моногенные наследственные заболевания и хромосомные аномалии (ХА). В рамках существующего пренатального скрининга I триместра риск ХА плода рассчитывается по косвенным показателям, что делает исследование недостаточно чувствительным и специфичным и нередко приводит к получению ложноположительных и ложноотрицательных результатов и, как следствие, к необоснованным инвазивным вмешательствам, а также к недиагностированным случаям хромосомной патологии плода. С развитием молекулярных технологий встает вопрос о совершенствовании пренатальной диагностики на основе внедрения неинвазивного пренатального теста (НИПТ). В крови беременной женщины обнаруживается внеклеточная фетоплацентарная ДНК (cell-free DNA). По ней можно оценить хромосомный набор плода с чувствительностью свыше 99% начиная с 10 нед. беременности. Точность определения пола плода также очень высока: чувствительность и специфичность метода – 98,9 и 99,6% соответственно. НИПТ основан на анализе cell-free DNA и позволяет повысить эффективность диагностики ХА плода.

Ключевые слова: пренатальный скрининг, НИПТ, неинвазивный пренатальный тест, пол плода, инвазивная пренатальная диагностика, X-сцепленные заболевания, хромосомная патология, хромосомный микроматричный анализ (молекулярное кариотипирование)

Для цитирования: Оленев А.С., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В., Галактионова А.М., Беленикин М.С., Гнетецкая В.А., Зобкова Г.Ю., Косова Е.В., Макарова М.В., Сонголова Е.Н. Нормативно-правовое регулирование дородового скрининга с использованием неинвазивного пренатального теста в Российской Федерации. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(6): 124–132. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-124-132

Prenatal screening and non-invasive prenatal testing regulation in the Russian Federation

A.S.Olenev¹, E.E.Baranova^{2,3}, O.V.Sagaydak³, A.M.Galaktionova³, M.S.Belenikin³,
V.A.Gnetetskaya^{3,4}, G.Yu.Zobkova^{3,5}, E.V.Kosova³, M.V.Makarova³, E.N.Songolova⁵

¹City Clinical Hospital No 24, Moscow, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation;

³Evogen LLC, Moscow, Russian Federation;

⁴Group of companies «Mother and child», Moscow, Russian Federation;

⁵L.A.Vorokhobov City Clinical Hospital No 67, Moscow, Russian Federation

Congenital malformations, chromosomal and monogenic disease play a significant role in perinatal mortality and child disability. According to the early prenatal screening results in the Russian Federation in 2018, the overall ratio of chromosomal anomaly prevalence is 1:250–1:300. Currently aneuploidy risk is calculated by using indirect biochemical and ultrasound markers, that have low sensitivity and specificity which can cause false positives and false negative results leading to unreasonable invasive procedures or missing chromosomal anomalies.

Для корреспонденции:

Сагайдак Олеся Владимировна, кандидат медицинских наук, заместитель медицинского директора компании ООО «Эвоген»

Адрес: 111437, Москва, ул. Лестева, 18

Телефон: (800) 777-3486

E-mail: sagaydak@evogenlab.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2534-8463>

Статья поступила 05.11.2020 г., принята к печати 28.12.2020 г.

For correspondence:

Olesya V. Sagaydak, MD, PhD, Deputy head of Medical Department of Evogen LLC

Address: 18 Lesteva str., Moscow, 111437, Russian Federation

Phone: (800) 777-3486

E-mail: sagaydak@evogenlab.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2534-8463>

The article was received 05.11.2020, accepted for publication 28.12.2020

It is well known that cell-free fetal DNA is detected in maternal blood. Whole-genome sequencing based non-invasive prenatal testing (NIPT) can detect fetal chromosomal aneuploidy with high sensitivity as early as 10 weeks into pregnancy. The accuracy of determining fetal sex is also high: sensitivity and specificity are 98,9% and 99,9% respectively. Implementing molecular technology into clinical practice is required to improve prenatal diagnosis in the Russian Federation, including Moscow. Integration of NIPT to analyse cell-free fetal DNA will increase the efficiency of fetal chromosomal anomalies' detection. However, there are some legal and ethical aspects to consider when integrating a new technology for wide-spread use. This review reveals arguable issues of NIPT integration into widespread clinical practice and possible ways of solving those issues.
Key words: NIPT, noninvasive prenatal test, prenatal screening, fetal sex, invasive prenatal diagnosis, X-linked disease, chromosomal anomaly, chromosomal microarray analysis

For citation: Olenev A.S., Baranova E.E., Sagaydak O.V., Galaktionova A.M., Belenikin M.S., Gnetetskaya V.A., Zobkova G.Yu., Kosova E.V., Makarova M.V., Songolova E.N. Prenatal screening and non-invasive prenatal testing regulation in the Russian Federation. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020; 19(6): 124–132. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-124-132

По данным Всемирной организации здравоохранения, младенческая смертность является индикатором качества оказания помощи матери и ребенку, а также отражает социальные, экономические и экологические условия, в которых живет общество, включая медицинскую помощь [1].

В структуре младенческой смертности на долю врожденных пороков развития приходится около четверти всех случаев [2]. Кроме того, ввиду развития медицинских технологий и появления новых методов помощи, врожденные заболевания вносят все больший вклад в структуру детской заболеваемости и инвалидности [3]. Ежегодно в Российской Федерации (РФ) рождается порядка 2500 детей с синдромом Дауна, и, помимо моральных затрат родителей, лечение, уход и проведение реабилитационных мероприятий у детей с врожденными и наследственными патологиями являются значимым социально-экономическим бременем для государства [4].

Для выявления хромосомных аномалий (ХА) на раннем этапе развития плода разработан алгоритм инструментальных обследований пренатальной диагностики, который является одним из ключевых инструментов снижения младенческой смертности [5–7].

В I триместре беременности женщинам проводится ультразвуковое исследование (УЗИ) в сочетании со скринингом материнских сывороточных маркеров, на основании которых производится комплексный программный расчет индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией [8].

С 2011 г. помимо биохимического метода широкое распространение получил еще один метод пренатального скрининга – неинвазивный пренатальный тест (НИПТ). НИПТ основан на выделении внеклеточной фетоплацентарной ДНК (cell-free DNA) плода из крови матери и является высокоэффективным методом определения риска хромосомной патологии плода у беременных, что доказано рядом крупных международных исследований [9]. Преимуществом НИПТ является оценка непосредственно фетоплацентарной ДНК, а также его более высокая чувствительность и специфичность по сравнению с биохимическим исследованием [10].

Впервые НИПТ стал доступен в США и Гонконге [11]. Тест был разработан, прежде всего, для точного скрининга наиболее часто встречаемых хромосомных патологий – трисомий 21, 18 и 13-й хромосом. Дополнительно тестирование могло включать выявление некоторых микроделеций и определение пола [12].

НИПТ быстро завоевал популярность во всем мире: метод не несет риска репродуктивных потерь, связанных с проведением инвазивной пренатальной диагностики, обладает высокой чувствительностью и специфичностью по отношению к трисомиям 21, 18 и 13, а также позволяет определить пол плода, что практически невозможно в рамках пренатального скрининга I триместра. Применение НИПТ при беременности двойней показало свою высокую эффективность в отношении трисомии 21, 18 [13].

Накопленные мировые данные свидетельствуют о явных преимуществах использования НИПТ в сравнении с биохимическим скринингом I триместра [14]. В ряде стран мира НИПТ включен в структуру пренатальной диагностики [15, 16]. В РФ в настоящее время сформирована нормативно-правовая база проведения пренатальной диагностики, вместе с тем внедрение НИПТ в алгоритм скрининга находится на начальных этапах.

Организация пренатальной диагностики в РФ на федеральном уровне осуществляется по двум основным нормативным документам:

«Порядок оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденный Приказом Минздрава России от 1.11.2012 №572н (далее – Приказ №572) [17];

«Порядок о совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей», утвержденный приказом Минздрава России от 28.12.2000 №457 (далее – Приказ №457) [18].

Организация пренатальной диагностики в РФ началась с Приказа №457, регламентирующего проведение трехкратного УЗИ во время беременности: в срок 10–14 нед., 20–24 нед., 32–34 нед. Забор крови для проведения биохимического исследования предлагалось проводить в срок 16–20 нед., то есть во II триместре беременности. В биохимический тест входило исследование не менее двух сывороточных маркеров: альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина человеческого (ХГЧ). Следует отметить, что на тот момент скрининг не имел комбинированного расчета: риск врожденного порока оценивался отдельно по биохимическому тесту и отдельно по УЗИ.

Утвержденная тактика действовала в течение 9 лет, однако не привела к эффективному выявлению и снижению количества детей с врожденной патологией. Одновременно

было доказано, что проведение биохимического скрининга во II триместре является неэффективным и имеет высокую долю ложноположительных результатов [19].

В 2009 г. был опубликован обновленный порядок оказания акушерско-гинекологической помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 02.10.2009 №808н (далее – Приказ №808н), в котором была изменена тактика проведения пренатального скрининга: забор крови для анализа биохимических маркеров также стал обязателен к проведению в I триместре беременности [20]. Для биохимического теста в I триместре исследовались уровни плазменного альбумина, ассоциированного с беременностью, и свободной β -единицы ХГЧ.

Позднее, в 2010 г., началось поэтапное развитие и внедрение усовершенствованных алгоритмов пренатальной диагностики в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье». В основу нового алгоритма раннего пренатального скрининга был положен международный опыт и рекомендации независимой врачебной организации Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation – FMF). В ходе реализации национального проекта были решены задачи по формированию в регионах системы диагностики экспертного уровня, организации специальной подготовки и подтверждения компетенций врачей-экспертов для выполнения ультразвуковых исследований в сроках беременности 11–14 нед., что обеспечивалось системой сертификации FMF [21].

В рамках нового алгоритма беременным проводится комплекс обследований на сроке 11–13⁺⁶ нед. (когда копчико-теменной размер плода составляет от 45 до 84 мм): УЗИ плода на наличие маркеров (признаков) хромосомной патологии и врожденных пороков развития; определение уровня биохимических маркеров ХА в крови беременной женщины (β -ХГЧ и ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (PAPP-A)); доплерометрия маточных артерий; цервикометрия (измерение длины шейки матки); сбор анамнеза; измерение артериального давления на обеих руках.

Тогда же было внедрено программное обеспечение (Astraia), которое позволяет рассчитать индивидуальный риск хромосомных аномалий по комбинации ультразвуковых и биохимических данных, полученных во время скрининга. Программа была разработана организацией FMF в Лондоне и успешно апробирована на огромном клиническом материале во многих странах мира. В настоящее время специалист, проводящий ранний пренатальный скрининг, должен иметь международный сертификат FMF, дающий право на выполнение исследования и работу с программой Astraia. Сертификат подтверждается ежегодно после статистического аудита проделанной за год работы и сдачи сертификационного экзамена. Таким образом обеспечивается высокая квалификация специалистов и качество пренатального скрининга.

Позднее новый порядок пренатального скрининга был утвержден Приказом №572н, который отменил действие Приказа №808 и действует до настоящего времени.

Согласно новому порядку, для раннего выявления врожденных патологий плода при сроке беременности 11–14 нед. беременная женщина направляется в медицинскую организацию, осуществляющую экспертный уровень пренатальной диагностики, для проведения комплексной пренатальной

(дородовой) диагностики нарушений развития ребенка, включающей УЗИ врачами-специалистами, прошедшими специальную подготовку и имеющими допуск на проведение ультразвукового скринингового обследования в I триместре, и определение материнских сывороточных маркеров (PAPP-A и свободной β -ХГЧ) с последующим программным комплексным расчетом индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией.

С 1 января 2021 г. вступает в силу Постановление Правительства Российской Федерации от 17.06.2020 №868 «О признании утратившими силу некоторых актов и отдельных положений некоторых актов Правительства Российской Федерации и об отмене некоторых актов федеральных органов исполнительной власти, содержащих обязательные требования, соблюдение которых оценивается при проведении мероприятий по контролю при осуществлении государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности», согласно которому действие Приказа №572н будет прекращено и в настоящее время готовится проект нового порядка организации пренатальной диагностики.

На данный момент в рамках существующих приказов и рекомендаций всем женщинам группы высокого риска (1:100 и выше) рекомендовано проведение медико-генетического консультирования для решения вопроса о проведении инвазивной пренатальной диагностики (ИПД). Хромосомная патология подтверждается методами ИПД у 30% женщин, попавших в группу высокого риска. При этом следует отметить, что при проведении ИПД имеется риск прерывания беременности в 0,5–1% случаев [22]. Учитывая относительно высокую вероятность осложнений, только 40% из всех женщин в группе риска соглашаются на проведение инвазивных диагностических процедур (согласно данным анализа результатов раннего пренатального скрининга в РФ АУДИТ-2019).

С целью повышения эффективности и безопасности пренатальной диагностики на территории РФ стал использоваться НИПТ, с помощью которого можно оценить весь хромосомный набор плода с чувствительностью свыше 99% начиная с 10 нед. беременности.

Ранее НИПТ проводился только коммерческими лабораториями за собственные средства женщины. Первый региональный опыт масштабного использования НИПТ в РФ был в рамках внедрения метода в алгоритм пренатальной диагностики в г. Москве. Согласно утвержденному Приказу Департамента здравоохранения г. Москвы от 13.03.2020 №199 «Об организации проведения неинвазивного пренатального теста в городе Москве» (далее – Приказ №199 ДЗМ) проведение НИПТ предусмотрено беременным с индивидуальным риском развития ХА плода 1:101–1:2500, а также у беременных с высоким риском (1:100 и выше) в случае согласия пациентки на проведение инвазивной диагностики [23].

В июле 2020 г. внедрение НИПТ началось в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО). В целях совершенствования медицинской помощи беременным женщинам и новорожденным детям согласно приказу от 24.07.2020 №671-о Департамента здравоохранения ЯНАО стартовала программа НИПТ для беременных женщин, состоящих на учете по беременности в медицинских организациях ЯНАО, направленных на комбинированный пренатальный скрининг

I триместра беременности [24]. Согласно утвержденному приказу НИПТ проводится всем пациенткам, направленным на скрининг I триместра.

По мере накопления опыта планируется расширение практики применения НИПТ и в другие субъекты РФ.

Помимо нормативных документов, применение НИПТ также контролируется экспертными сообществами, которые публикуют клинические рекомендации и руководства. Американский колледж медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG) обобщил мировой опыт и разработал руководство по использованию НИПТ [25]. Ряд положений руководства посвящен необходимости информирования пациентов о возможностях и ограничениях НИПТ.

ACMG рекомендует информировать пациентов о различных доступных скрининговых тестах для выявления ХА плода для принятия ими обдуманного решения по выбору метода пренатального исследования и предоставить им право выбора скрининговой процедуры. Необходимо также информировать пациентов о возможности проведения диагностического тестирования (амниоцентез или биопсия ворсин хориона) для выявления ХА и клинически значимых вариаций числа копий генов при положительных результатах скрининга.

Рекомендуется информировать пациенток о наибольшей чувствительности НИПТ на синдромы Дауна, Патау и Эдвардса по сравнению с другими видами пренатального скрининга. ACMG не рекомендует использовать НИПТ для скрининга анеуплоидий других аутосом, кроме 13, 18 и 21.

НИПТ также возможно проводить для скрининга анеуплоидий по половым хромосомам, однако исследование следует проводить только при наличии клинических показаний для исключения проведения теста с целью точного определения пола ребенка. Необходимо информировать пациентов о значительной доле ложноположительных результатов тестирования анеуплоидий по половым хромосомам.

ACMG также рекомендует информировать беременных женщин о существовании расширенных вариантов НИПТ, дополнительно позволяющих проводить скрининг клинически значимых вариантов числа копий генов. В процессе предтестового консультирования рекомендуется обсуждать с пациентами необходимую им степень полноты генетической информации о плоде и информировать их о более высокой вероятности ложноположительных и ложноотрицательных результатов при проведении НИПТ на вариации числа копий генов по сравнению с НИПТ для скрининга анеуплоидий хромосом 13, 18, и 21. Вместе с тем ACMG не рекомендует использование НИПТ для полногеномного анализа вариации числа копий генов. При необходимости такого анализа рекомендуется исследовать ворсины хориона или проводить амниоцентез с последующим молекулярным кариотипированием.

Эксперты пришли к мнению, что при использовании НИПТ исключительно для скрининга трисомий хромосом 21, 18 и 13 необходимо избегать получения дополнительной информации о делециях или дупликациях. Однако пациенты должны быть осведомлены о возможности получения информации о случайных находках, которую им могут предоставить в случае их согласия. Расширение НИПТ для скри-

нинга аномалий половых хромосом, а также микроделеций не только увеличивает проблемы, связанные с информированием и консультированием пациентов, но также может приводить к увеличению количества инвазивных процедур и в настоящее время не рекомендуется.

Позиции Европейского общества генетики также сопоставимы с рекомендациями ACMG [16]. Европейские коллеги обращают внимание на то, что, несмотря на высокую точность НИПТ для скрининга анеуплоидий, положительный результат не следует рассматривать как окончательный диагноз. Если предполагается прерывать беременность, то результаты НИПТ стоит перепроверять инвазивным пренатальным тестированием.

В РФ в 2015 г. экспертным сообществом были выпущены клинические рекомендации «Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг анеуплоидии плода по крови матери методом высокопроизводительного секвенирования» [26], где указывается на его высокую чувствительность и специфичность, а также на потенциальную возможность замены биохимического исследования. В настоящее время идет их доработка и обновление. Следует обратить внимание, что согласно Федеральному закону от 21.11.2011 №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» клинические рекомендации с 01.01.2022 станут обязательными к соблюдению при оказании медицинской помощи [27].

Краеугольным камнем в пренатальной диагностике при выявлении врожденной аномалии является принятие решения о прекращении беременности. В случае выявления у беременной высокого риска хромосомной патологии плода ($\geq 1:100$) по данным комбинированного пренатального скрининга и/или НИПТ проводится медико-генетическое консультирование, в рамках которого рекомендуется проведение инвазивной пренатальной диагностики согласно Приказу №572н для подтверждения диагноза [17].

Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [27], искусственное прерывание беременности до 12 нед. может проводиться по желанию женщины вне зависимости от наличия патологии плода. После 12 нед. решение об искусственном прерывании беременности принимается консилиумом врачей по медицинским показаниям. Медицинские показания для прерывания беременности регламентированы Приказом Минздравсоцразвития РФ от 03.12.2007 №736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». В части врожденных аномалий, деформаций и ХА решение принимается консилиумом врачей. Вместе с тем следует отметить, что для синдромов Дауна, Эдвардса, Патау и Тернера и некоторых других патологий, кодируемых в МКБ-10 Q92-93, Q97-99, принятие решения о прерывании беременности до 22 нед. возможно без консилиума врачей. Однако на практике решение по каждому случаю искусственного прерывания беременности по поводу врожденной аномалии и ХА начиная с 12 нед. принимается консилиумом специалистов.

Таким образом, в настоящее время в РФ существует обширная нормативно-правовая база, регламентирующая алгоритмы пренатальной диагностики как на федеральном, так и в ряде субъектов на региональном уровне. Вместе

с тем имеются особенности регулирования, требующие проработки, а также, в ряде случаев, внесения изменений в нормативную документацию. Нормативная база по проведению НИПТ в нашей стране находится в стадии наполнения и становления и имеет ряд нерешенных вопросов. Проведение научно-исследовательских работ по совершенствованию существующих алгоритмов и внедрению НИПТ является одним из перспективных направлений оптимизации организации помощи матери и ребенку.

Особенности неинвазивного пренатального теста

НИПТ получил широкое распространение в 2011 г. Метод основан на выделении внеклеточной фетоплацентарной ДНК плода из крови матери и является высокоэффективным в выявлении врожденных патологий плода у беременных, что доказано рядом крупных международных исследований. Вместе с тем имеется ряд особенностей метода, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов, а также при принятии врачебных решений.

Определение пола плода

НИПТ также обладает высокой точностью определения пола плода. Чувствительность и специфичность теста при одноплодной беременности в отношении определения пола плода составляет 0,989 и 0,996 соответственно при сроке беременности 10 нед. и больше [28].

В настоящее время наиболее распространенным методом определения пола плода является УЗИ после 14 нед. гестации [29]. Ультразвуковой скрининг II триместра женщина проходит в сроке 18–21 нед. [17], соответственно в этот период большинству беременных женщин при их желании сообщают пол плода. В РФ запрещено прерывание беременности по половому признаку, но женщина имеет право прервать беременность по желанию до 12 нед. [27]. Внедрение НИПТ в структуру пренатальной диагностики с 9–10 нед. беременности позволит с высокой точностью выявлять риск наиболее распространенных анеуплоидий плода на максимально раннем сроке, но при этом может способствовать увеличению прерываний беременности в зависимости от результатов анализа половых хромосом. Например, в Северо-Кавказском регионе распространены предпочтения мужскому полу ребенка [30]. В некоторых семьях, уже имеющих детей, предпочтения по полу будущего ребенка могут быть связаны с желанием достижения «баланса» по количеству детей разного пола. В связи с этим целесообразно проводить НИПТ с 11 нед. с учетом времени ожидания результатов тестирования, а при необходимости проводить исследование в более ранний срок – не сообщать результаты тестирования в отношении пола ребенка.

Моногенные заболевания, сцепленные с полом

Большинство наследственных моногенных патологий, сцепленных с полом, представляют собой рецессивные заболевания, ассоциированные с X-хромосомой. Заболевание проявляется в основном у мужчин ввиду наличия только одной X-хромосомы. Средняя частота X-сцепленной рецессивной моногенной патологии – 1:10 000 [31]. Наиболее известными и распространенными X-сцепленными заболеваниями являются мышечная дистрофия Дюшенна и гемофилия. Современная организация пренатальной диагностики в

РФ обеспечивает право беременной женщины с высоким риском рождения ребенка с рецессивным X-сцепленным заболеванием на проведение инвазивной пренатальной диагностики [18]. При этом предварительное определение пола плода не проводится. Некоторые женщины, столкнувшиеся с рождением больного ребенка, проходят НИПТ на коммерческой основе, не дожидаясь сроков, оптимальных для проведения инвазивной диагностики и ДНК-анализа. Получив результаты НИПТ, женщины стремятся прервать беременность плодом мужского пола до 12 нед., несмотря на существующую 50%-ю вероятность рождения здорового мальчика. Подобные случаи также говорят о целесообразности массового проведения НИПТ не раньше 11 нед.

Вместе с этим следует оценить потенциальную пользу определения пола с помощью НИПТ: это позволит избежать проведения инвазивной пренатальной диагностики плодам женского пола в случае X-сцепленного заболевания.

Микрохромосомные нарушения

Полногеномный НИПТ, основанный на методе секвенирования следующего поколения (NGS), становится все более экономически целесообразным. Метод полногеномного секвенирования показал высокую точность при проведении преимплантационного генетического тестирования/скрининга. Высокая точность полногеномного НИПТ доказана для выявления трисомии 21-й хромосомы и других анеуплоидий [32]. Помимо частых трисомий, с информированного согласия женщины возможно выявление микрохромосомных нарушений – микроделечий и микродупликаций. Опыт таких исследований имеется, однако на данный момент не получены однозначные данные о чувствительности метода. В своем исследовании Zhu et al. сообщают о чувствительности полногеномного НИПТ 70% для выявления патогенных микроделечий и микродупликаций размером от 5 до 20 Mb [33].

При выявлении микроделечий или микродупликаций по результатам НИПТ требуется проведение медико-генетического консультирования и подтверждающей инвазивной диагностики с хромосомным микроматричным анализом (aCGH) [33]. В рамках пренатальной диагностики в РФ в городских учреждениях здравоохранения проводится только стандартное цитогенетическое исследование, однако чувствительность метода для выявления микрохромосомных нарушений не превышает 30%. В группе риска 1:2500 по результатам пренатального скрининга I триместра ожидается выявление микроделечий/микродупликаций до 1,5% по результатам НИПТ. Необходимо формирование и рассмотрение дополнительных рекомендаций для обеспечения дообследования этой группы беременных женщин.

Таким образом, в настоящее время наиболее оправдано использование НИПТ для определения риска наличия наиболее часто встречающихся анеуплоидий плода (21, 18, 13-й хромосомы).

Перспективы использования неинвазивного пренатального теста

Преимуществом НИПТ является оценка непосредственно фетоплацентарной ДНК, а также его высокая чувствительность и специфичность. Несмотря на то, что сывороточные маркеры позволяют оценить только косвенные признаки

наличия аномалии, в настоящее время не подтверждена возможность исключения биохимического анализа из комплексного расчета индивидуального риска ХА и НИПТ рассматривается не как замена, а как дополнительный метод в комплексной пренатальной диагностике.

Также необходимо отметить, что на сегодняшний день НИПТ не может заменить инвазивную диагностику патологий плода. Проведение НИПТ потенциально способно сократить получение ложноположительных и ложноотрицательных результатов, количество необоснованных инвазивных вмешательств. Однако открытыми остаются вопросы об оптимальных сроках беременности для проведения НИПТ, дальнейшей тактике дообследования женщины при дополнительном выявлении микрохромосомных аномалий.

В настоящее время НИПТ широко применяется для пренатального скрининга на анеуплоидии хромосом 21, 18 и 13 с последующей инвазивной подтверждающей диагностикой в большинстве стран. В ряде стран уже завершено или находится на стадии обсуждения внедрение НИПТ в качестве рутинного скрининга беременных женщин.

В нашей стране НИПТ активно проводится преимущественно частными медицинскими организациями и исследование не входит в базовую программу обязательного медицинского страхования. Это связано в том числе с рядом нерешенных вопросов, таких как определение пола плода при НИПТ, что может вести к злоупотреблению тестом для отбора плодов определенного пола без медицинских показаний. Вместе с тем в РФ начинает активно развиваться подготовка отечественных генетических программ, а также обучение специалистов [34–36].

С внедрением в широкую практику метода НИПТ ожидается значительное снижение количества беременных женщин, которым требуется проведение инвазивной пренатальной диагностики, а следовательно, и связанных с ней осложнений [37]. Однако влияние НИПТ на число прерванных беременностей и родившихся детей с ХА еще предстоит изучить [38].

Помимо скрининга ХА, открываются новые возможности применения НИПТ: выявление моногенных заболеваний [27], осложнений беременности и даже воссоздание генома плода по крови матери [39, 40].

Заключение

Хромосомная патология плода, врожденные пороки развития, а также моногенные наследственные заболевания занимают одну из ведущих позиций в структуре причин неонатальной смертности и детской инвалидности, что определяет медицинскую и социальную значимость данной проблемы.

Для раннего выявления врожденных патологий плода в настоящее время в РФ беременным женщинам проводится ультразвуковое исследование и скрининг материнских сывороточных маркеров, на основании которых производится комплексный программный расчет индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией. С недавнего времени в ряде стран дополнительно используют НИПТ в качестве рутинного скрининга беременных. В РФ метод проходит первые этапы внедрения – в г. Москве и в ЯНАО.

Нормативно-правовая база постоянно совершенствуется, и в настоящее время обновляются порядки, клинические

рекомендации, вносятся изменения в регламентирующие приказы.

Внедрение НИПТ в систему оказания медицинской помощи требует обеспечения контроля качества, обучения специалистов, систематической оценки эффективности скрининга, а также обеспечения равной доступности тестирования для всех беременных женщин. При этом различные сценарии скрининга с использованием НИПТ должны оцениваться не только с точки зрения доступности тех или иных технологий и экономических параметров, но и с учетом целей и ценностей, приемлемых для общества.

Информация о финансировании

Финансирование исследования проводится за счет средств гранта в форме субсидии из бюджета г. Москвы №01-04-410 от 06.02.2020.

Financial support

Funding for the study is managed under the grant in the form of subsidies from the budget of the city of Moscow No 01-04-410, dated February 6, 2020.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. WHO. Available at: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/1>
2. Бокерия ЛА, Ступаков ИН, Зайченко НМ, Гудкова РГ. Врожденные аномалии (пороки развития) в Российской Федерации. Детская больница. 2003;1:7-14.
3. Зелинская ДИ, Терлецкая РН. Региональные особенности младенческой смертности от врожденных пороков развития в Российской Федерации. Детская больница. 2013;1:10-13.
4. Новиков ПВ. Состояние пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний в Российской Федерации. Акушерство и гинекология. 2006;2:3-7.
5. Мусатова ЕВ, Капустина МВ, Миньженкова МЕ, Маркова ЖГ, Тарлычева АА, Шилова НВ. Использование трофобластов цервикального канала для неинвазивной пренатальной детекции частых анеуплоидий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(4):75-80. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-75-80
6. Тюмина ОВ, Тихонова ОМ, Ключников ДЮ, Мельников ВА. Оценка медико-экономической эффективности пренатального неинвазивного скрининга резус-фактора плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;16(6):30-35. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-30-35
7. Киевская ЮК, Шилова НВ, Канивец ИВ, Кудрявцева ЕВ, Пьянков ДВ, Коростелёв СА. Применение хромосомного микроматричного анализа в клинической практике. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(3):117-123. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-117-123
8. Давыдов АИ, Кузьмина ТЕ. Нейробластома у плода и новорожденного: диагностические возможности и прогноз. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;16(4):81-85. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-4-81-85
9. Guseh SH. Noninvasive prenatal testing: from aneuploidy to single genes. Hum Genet. 2020;139(9):1141-1148. DOI: 10.1007/s00439-019-02061-1
10. Кудрявцева ЕВ, Ковалёв ВВ, Канивец ИВ, Киевская ЮК, Коростелёв СА. Free-DNA плода: опыт популяционного скрининга хромосомной патологии

- в России. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(3):46-51. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-46-51
11. Alllyse M, Minear MA, Berson E, Sridhar S, Rote M, Hung A, et al. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health*. 2015 Jan 16;7:113-26. DOI: 10.2147/IJWH.S67124
 12. Wapner RJ, Babiarez JE, Levy B, Stosic M, Zimmermann B, Sigurjonsson S, et al. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Mar;212(3):332.e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.11.041
 13. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Sep;50(3):302-314. DOI: 10.1002/uog.17484
 14. Gray KJ, Wilkins-Haug LE. Have we done our last amniocentesis? Updates on cell-free DNA for Down syndrome screening. *Pediatr Radiol*. 2018 Apr;48(4):461-470. DOI: 10.1007/s00247-017-3958-y
 15. Van Schendel RV, Page-Christiaens GCML, Beulen L, Bilardo CM, de Boer MA, Coumans ABC, et al; Dutch NIPT Consortium. Women's Experience with Non-Invasive Prenatal Testing and Emotional Well-being and Satisfaction after Test-Results. *J Genet Couns*. 2017 Dec;26(6):1348-1356. DOI: 10.1007/s10897-017-0118-3
 16. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, 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 Nov;23(11):1438-50. DOI: 10.1038/ejhg.2015.57
 17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
 18. Приказ Минздрава России от 28.12.2000 №457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей».
 19. Бахарев ВА, Каретникова НА, Стыгар АМ, Екимова ЕВ, Колодько ВГ. Динамическое обследование беременных женщин с помощью неинвазивных скрининговых программ. *Акушерство и гинекология*. 2011;7-2:20-23.
 20. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 2 октября 2009 г. №808н «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи».
 21. Жученко ЛА, Голошубов ПА, Андреева ЕН, Калашникова ЕА, Юдина ЕВ, Ижевская ВЛ. Анализ результатов раннего пренатального скрининга, выполняющегося по национальному приоритетному проекту «Здоровье» в субъектах Российской Федерации. Результаты российского мультицентрового исследования «АУДИТ-2014». *Медицинская генетика*. 2014;13(6):3-54.
 22. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54:442-451. DOI: 10.1002/uog.20353
 23. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 13.03.2020 №199 «Об организации проведения неинвазивного пренатального теста в городе Москве».
 24. Приказ Департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа от 24.06.2020 №671-о «Об организации проведения неинвазивного пренатального теста (НИПТ) в Ямало-Ненецком автономном округе».
 25. 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. *Genet Med*. 2016 Oct;18(10):1056-65. DOI: 10.1038/gim.2016.97
 26. Сухих ГН, Трофимов ДЮ, Барков ИЮ, Донников АЕ, Шубина ЕС, Коростин ДО, и др. Неинвазивный пренатальный ДНК скрининг анеуплоидий плода по крови матери методом высокопроизводительного секвенирования. Клинические рекомендации. *Акушерство и гинекология*. 2016;6:129-157. DOI: 10.18565/aig.2016.6.recomendations
 27. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
 28. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG*. 2017 Jan;124(1):32-46. DOI: 10.1111/1471-0528.14050
 29. Kearin M, Pollard K, Garbett I. Accuracy of sonographic fetal gender determination: predictions made by sonographers during routine obstetric ultrasound scans. *Australas J Ultrasound Med*. 2014;17(3):125-130.
 30. Duthé G, Guillot M, Meslé F, Vallin J, Badurashvili I, Denisenko M, et al. Adult mortality patterns in the former Soviet Union's southern tier: Armenia and Georgia in comparative perspective. *Demogr Res*. 2017 Jan-Jun;36:589-608. DOI: 10.4054/DemRes.2017.36.19
 31. Amberger JS, Bocchini CA, Scott AF, Hamosh A. OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jan 8;47(D1):D1038-D1043. DOI: 10.1093/nar/gky1151
 32. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7401. DOI: 10.1136/bmj.c7401
 33. Zhu Y, Shan Q, Zheng J, Cai Q, Yang H, Zhang J, et al. Comparison of Efficiencies of Non-invasive Prenatal Testing, Karyotyping, and Chromosomal Micro-Array for Diagnosing Fetal Chromosomal Anomalies in the Second and Third Trimesters. *Front Genet*. 2019 Mar 11;10:69. DOI: 10.3389/fgene.2019.00069
 34. Постановление Правительства РФ от 22 апреля 2019 г. №479 «Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы».
 35. Комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года (утв. Правительством РФ от 24 апреля 2012 г. №1853п-П8).
 36. Указ Президента РФ от 31 мая 1999 г. №680 «Об утверждении Положения об Управлении кадров Президента Российской Федерации».
 37. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jul;42(1):15-33. DOI: 10.1002/uog.12513
 38. Hill M, Barrett A, Choolani M, Lewis C, Fisher J, Chitty LS. Has noninvasive prenatal testing impacted termination of pregnancy and live birth rates of infants with Down syndrome? *Prenat Diagn*. 2017 Dec;37(13):1281-1290. DOI: 10.1002/pd.5182
 39. Hui WW, Chiu RW. Noninvasive prenatal testing beyond genomic analysis: what the future holds. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Apr;28(2):105-10. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000252.
 40. Kitzman JO, Snyder MW, Ventura M, Lewis AP, Qiu R, Simmons LE, et al. Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus. *Sci Transl Med*. 2012 Jun 6;4(137):137ra76. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004323

References

1. WHO. Available at: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/indicator/1>
2. Bokeriya LA, Stupakov IN, Zaichenko NM, Gudkova RG. Vrozhdennye anomalii (poroki razvitiya) v Rossiiskoi Federatsii. *Detskaya bol'nitsa*. 2003;1:7-14. (In Russian).
3. Zeliinskaya DI, Terletskaia RN. Regional peculiarities of infant mortality due to congenital defects in the Russian Federation. *Detskaya bol'nitsa*. 2013;1:10-13. (In Russian).
4. Novikov PV. Sostoyanie prenatal'noi diagnostiki vrozhdennykh i nasledstvennykh zabolevanii v Rossiiskoi Federatsii. *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2006;2:3-7. (In Russian).

5. Musatova EV, Kapustina MV, Minzhenkova ME, Markova ZhG, Tarlycheva AA, Shilova NV. Use of endocervical trophoblasts in noninvasive prenatal testing for common aneuploidies. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(4):75-80. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-75-80 (In Russian).
6. Tyumina OV, Tikhonova OM, Klyuchnikov DYU, Mel'nikov VA. Medical and economical efficacy evaluation of non-invasive prenatal fetal Rh factor screening. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2017;16(6):30-35. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-30-35 (In Russian).
7. Kievskaya YuK, Shilova NV, Kanivets IV, Kudryavtseva EV, Pyankov DV, Korostelev SA. The use of chromosomal microarray analysis in clinical practice. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(3):117-123. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-117-123 (In Russian).
8. Davydov AI, Kuz'mina TE. Neuroblastoma in a fetus and newborn: diagnostic possibilities and prognosis. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2017;16(4):81-85. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-4-81-85 (In Russian).
9. Guseh SH. Noninvasive prenatal testing: from aneuploidy to single genes. *Hum Genet*. 2020;139(9):1141-1148. DOI: 10.1007/s00439-019-02061-1
10. Kudryavtseva EV, Kovalev VV, Kanivets IV, Kievskaya YuK, Korostelev SA. Cell-free-fetal DNA: an experience of population screening for chromosome pathology in Russia. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019;18(3):46-51. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-46-51 (In Russian).
11. Allyse M, Minear MA, Berson E, Sridhar S, Rote M, Hung A, et al. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health*. 2015 Jan 16;7:113-26. DOI: 10.2147/IJWH.S67124
12. Wapner RJ, Babiaryz JE, Levy B, Stosic M, Zimmermann B, Sigurjonsson S, et al. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Mar;212(3):332.e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.11.041
13. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Sep;50(3):302-314. DOI: 10.1002/uog.17484
14. Gray KJ, Wilkins-Haug LE. Have we done our last amniocentesis? Updates on cell-free DNA for Down syndrome screening. *Pediatr Radiol*. 2018 Apr;48(4):461-470. DOI: 10.1007/s00247-017-3958-y
15. van Schendel RV, Page-Christiaens GCML, Beulen L, Bilardo CM, de Boer MA, Coumans ABC, et al; Dutch NIPT Consortium. Women's Experience with Non-Invasive Prenatal Testing and Emotional Well-being and Satisfaction after Test-Results. *J Genet Couns*. 2017 Dec;26(6):1348-1356. DOI: 10.1007/s10897-017-0118-3
16. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, 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 Nov;23(11):1438-50. DOI: 10.1038/ejhg.2015.57
17. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 1 noyabrya 2012 g. No 572n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoj pomoshchi po profilyu "akusherstvo i ginekologiya" (za iskluyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)». (In Russian).
18. Prikaz Minzdrava Rossii ot 28.12.2000 No 457 «O sovershenstvovanii prenatal'noi diagnostiki v profilaktike nasledstvennykh i vrozhdennykh zabolevaniy u detei». (In Russian).
19. Bakharev VA, Karetnikova NA, Stygar AM, Ekimova EV, Kolodko VG. Follow-up of pregnant women through noninvasive screening programs. *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2011;7-2:20-23. (In Russian).
20. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 2 oktyabrya 2009 g. No 808n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya akusherско-ginekologicheskoi pomoshchi». (In Russian).
21. Zhuchenko LA, Goloshubov PA, Andreeva EN, Kalashnikova EA, Yudina EV, Izhevskaya VL. 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". *Medical Genetics (Medicinskââ genetika)*. 2014;13(6):3-54. (In Russian).
22. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54:442-451. DOI: 10.1002/uog.20353
23. Prikaz Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy ot 13.03.2020 No 199 «Ob organizatsii provedeniya neinvazivnogo prenatal'nogo testa v gorode Moskve». (In Russian).
24. Prikaz Departamenta zdravookhraneniya Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga ot 24.06.2020 No 671-o «Ob organizatsii provedeniya neinvazivnogo prenatal'nogo testa (NIPT) v Yamalo-Nenetskom avtonomnom okruge». (In Russian).
25. 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. *Genet Med*. 2016 Oct;18(10):1056-65. DOI: 10.1038/gim.2016.97
26. Sukhikh GN, Trofimov DYU, Barkov IYu, Donnikov AE, Shubina ES, Korostin DO, i dr. Neinvazivnyi prenatal'nyi DNK skringing aneuploidii ploda po krovi materi metodom vysokoproizvoditel'nogo sekvenirovaniya. *Klinicheskie rekomendatsii. Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2016;6:129-157. DOI: 10.18565/aig.2016.6.recomendations (In Russian).
27. Federal'nyi zakon ot 21.11.2011 No 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii». (In Russian).
28. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG*. 2017 Jan;124(1):32-46. DOI: 10.1111/1471-0528.14050
29. Kearin M, Pollard K, Garbett I. Accuracy of sonographic fetal gender determination: predictions made by sonographers during routine obstetric ultrasound scans. *Australas J Ultrasound Med*. 2014;17(3):125-130.
30. Duthé G, Guillot M, Meslé F, Vallin J, Badurashvili I, Denisenko M, et al. Adult mortality patterns in the former Soviet Union's southern tier: Armenia and Georgia in comparative perspective. *Demogr Res*. 2017 Jan-Jun;36:589-608. DOI: 10.4054/DemRes.2017.36.19
31. Amberger JS, Bocchini CA, Scott AF, Hamosh A. OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jan 8;47(D1):D1038-D1043. DOI: 10.1093/nar/gky1151
32. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7401. DOI: 10.1136/bmj.c7401
33. Zhu Y, Shan Q, Zheng J, Cai Q, Yang H, Zhang J, et al. Comparison of Efficiencies of Non-invasive Prenatal Testing, Karyotyping, and Chromosomal Micro-Array for Diagnosing Fetal Chromosomal Anomalies in the Second and Third Trimesters. *Front Genet*. 2019 Mar 11;10:69. DOI: 10.3389/fgene.2019.00069
34. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 22 aprelya 2019 g. No 479 «Ob utverzhdenii Federal'noi nauchno-tekhnicheskoi programmy razvitiya geneticheskikh tekhnologii na 2019–2027 gody». (In Russian).
35. Kompleksnaya programma razvitiya biotekhnologii v Rossiiskoi Federatsii na period do 2020 goda (utv. Pravitel'stvom RF ot 24 aprelya 2012 g. No 1853p-P8). (In Russian).
36. Ukaz Prezidenta RF ot 31 maya 1999 g. No 680 «Ob utverzhdenii Polozheniya ob Upravlenii kadrov Prezidenta Rossiiskoi Federatsii». (In Russian).
37. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jul;42(1):15-33. DOI: 10.1002/uog.12513
38. Hill M, Barrett A, Choolani M, Lewis C, Fisher J, Chitty LS. Has noninvasive prenatal testing impacted termination of pregnancy and live birth rates of infants

with Down syndrome? Prenat Diagn. 2017 Dec;37(13):1281-1290. DOI: 10.1002/pd.5182

39. Hui WW, Chiu RW. Noninvasive prenatal testing beyond genomic analysis: what the future holds. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016 Apr;28(2):105-10. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000252.

40. Kitzman JO, Snyder MW, Ventura M, Lewis AP, Qiu R, Simmons LE, et al. Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus. Sci Transl Med. 2012 Jun 6;4(137):137ra76. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004323

Информация о соавторах:

Оленев Антон Сергеевич, кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы по акушерству и гинекологии, заведующий филиалом Городской клинической больницы №24 «Перинатальный центр»
Адрес: 127287, Москва, 4-й Вятский пер., 39
Телефон: (495) 613-4379
E-mail: gkb24@zdrav.mos.ru

Баранова Елена Евгеньевна, кандидат медицинских наук, врач-генетик, медицинский директор компании ООО «Эвоген», доцент кафедры медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
Адрес: 111437, Москва, ул. Лестева, 18
Телефон: (800) 777-3486
E-mail: baranova@evogenlab.ru

Галактионова Александра Михайловна, кандидат медицинских наук, врач-генетик, эксперт по пренатальной диагностике компании ООО «Эвоген»
Адрес: 111437, Москва, ул. Лестева, 18
Телефон: (800) 777-3486
E-mail: galaktionova@evogenlab.ru

Беленикин Максим Сергеевич, кандидат химических наук, заместитель генерального директора по науке компании ООО «Эвоген»
Адрес: 111437, Москва, ул. Лестева, 18
Телефон: (800) 777-3486
E-mail: belenikin@evogenlab.ru

Гнетецкая Валентина Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-генетик высшей врачебной категории, руководитель Медико-генетического центра ГК «Мать и Дитя», врач-генетик компании ООО «Эвоген»
Адрес: 111437, Москва, ул. Лестева, 18
Телефон: (800) 777-3486
E-mail: gnetetskaya@evogenlab.ru

Зобкова Гаухар Юрьевна, врач-генетик компании ООО «Эвоген», врач-генетик Городской клинической больницы №67 им. Л.А.Ворохобова
Адрес: 111437, Москва, ул. Лестева, 18
Телефон: (800) 777-3486
E-mail: zobkova@evogenlab.ru

Косова Екатерина Валерьевна, врач-терапевт, клинический консультант компании ООО «Эвоген»
Адрес: 111437, Москва, ул. Лестева, 18
Телефон: (800) 777-3486
E-mail: kosova@evogenlab.ru

Макарова Мария Владимировна, врач-генетик, врач-онколог, эксперт по онкогенетике компании ООО «Эвоген»
Адрес: 111437, Москва, ул. Лестева, 18
Телефон: (800) 777-3486
E-mail: makarova@evogenlab.ru

Сонголова Екатерина Николаевна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи Городской клинической больницы №67 им. Л.А.Ворохобова
Адрес: 123423, Москва, ул. Салаяма Адиля, 2/44
Телефон: (495) 495-1101
E-mail: songolova@mail.ru

Information about co-authors:

Anton S. Olenev, MD, PhD, Head of the Moscow City Health Department for Obstetrics and Gynecology, Head of the Perinatal Center branch of the City Clinical Hospital No 24
Address: 39 4th Vyatskiy lane, Moscow, 127287, Russian Federation
Phone: (495) 613-4379
E-mail: gkb24@zdrav.mos.ru

Elena E. Baranova, MD, PhD, Medical Geneticist, Medical Director of Evogen LLC, Assistant professor Russian Medical Academy of Continuous Professional Education Department of Medical Genetics
Address: 18 Lestev str., Moscow, 111437, Russian Federation
Phone: (800) 777-3486
E-mail: baranova@evogenlab.ru

Alexandra M. Galaktionova, MD, PhD, Medical Geneticist, expert in prenatal diagnostics at Evogen LLC
Address: 18 Lestev str., Moscow, 111437, Russian Federation
Phone: (800) 777-3486
E-mail: galaktionova@evogenlab.ru

Maxim S. Belenikin, PhD (Chemistry), Deputy General Director for science of Evogen LLC
Address: 18 Lestev str., Moscow, 111437, Russian Federation
Phone: (800) 777-3486
E-mail: belenikin@evogenlab.ru

Valentina A. Gnetetskaya, MD, PhD, Medical Geneticist of the highest medical category, Head of the Medical and Genetic Center of the group of companies «Mother and Child», Medical geneticist of Evogen LLC
Address: 18 Lestev str., Moscow, 111437, Russian Federation
Phone: (800) 777-3486
E-mail: gnetetskaya@evogenlab.ru

Gauhar Y. Zobkova, MD, Medical Geneticist of Evogen LLC and Moscow City Health Department L.A.Vorokhobov City Clinical Hospital No 67
Address: 18 Lestev str., Moscow, 111437, Russian Federation
Phone: (800) 777-3486
E-mail: zobkova@evogenlab.ru

Ekaterina V. Kosova, MD, General Practitioner, Clinical Consultant of Evogen LLC
Address: 18 Lestev str., Moscow, 111437, Russian Federation
Phone: (800) 777-3486
E-mail: kosova@evogenlab.ru

Maria V. Makarova, MD, Medical Geneticist, Oncologist, Expert in oncogenetics at Evogen LLC
Address: 18 Lestev str., Moscow, 111437, Russian Federation
Phone: (800) 777-3486
E-mail: makarova@evogenlab.ru

Ekaterina N. Songolova, MD, PhD, the Highest Qualification Category, Deputy Chief Physician for Obstetric and Gynecological Care at the Vorokhobov City Clinical Hospital No 67
Address: 2/44 Salyam Adil str., Moscow, 123423, Russian Federation
Phone: (495) 495-1101
E-mail: songolova@mail.ru

НЕИНВАЗИВНЫЙ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ТЕСТ (НИПТ)

Кому показан НИПТ?*

Беременным женщинам с индивидуальным риском по результатам скрининга I триместра
1:101 – 1:2500

Беременным женщинам с индивидуальным риском по результатам скрининга I триместра
1:100 и выше, согласившимся на проведение инвазивной диагностики



Как работает НИПТ?

НИПТ – инновационный скрининг генетических (хромосомных) нарушений у плода.

Из крови беременной выделяют эмбриональную ДНК – это генетический материал плода и плаценты. Анализ позволяет выявить риск трисомий 21, 18, 13 и другие хромосомные нарушения с высокой точностью.

Зачем нужен НИПТ?

Полногеномный НИПТ позволяет выявить микрохромосомные нарушения и патологию других аутосом, которые **невозможно заподозрить по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра**

≈20% беременных женщин, вынашивающих плод с синдромом Дауна, **не попадают в группу высокого риска** по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра. **НИПТ позволяет не пропустить такие случаи**

СКРИНИНГ

10 МЛ КРОВИ

21 ДЕНЬ

* Пройти НИПТ бесплатно могут жители города Москвы (имеющие постоянную регистрацию) согласно Приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 13.02.2020 № 199 "Об организации проведения неинвазивного пренатального теста в городе Москве"