

*Вопросы*

# гинекологии, акушерства и перинатологии

2019 • том 18 • №3

Н а у ч н о - п р а к т и ч е с к и й    ж у р н а л

## Free-DNA плода: опыт популяционного скрининга хромосомной патологии в России

Е.В.Кудрявцева, В.В.Ковалёв, И.В.Канивец, Ю.К.Киевская, С.А.Коростелёв

Он-лайн версия журнала  
<http://www.phdynasty.ru>

# Free-DNA плода: опыт популяционного скрининга хромосомной патологии в России

Е.В.Кудрявцева<sup>1</sup>, В.В.Ковалёв<sup>1</sup>, И.В.Канивец<sup>2</sup>, Ю.К.Киевская<sup>2</sup>, С.А.Коростелёв<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ООО «Геномед», Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

**Цель.** Оценка эффективности неинвазивного пренатального скрининга (НИПС).

**Пациенты и методы.** В исследование включены 1240 беременных женщин, которые выполнили тест «НИПС» в период с 1.05.2017 по 1.05.2018.

**Результаты исследования.** Высокий риск хромосомных аномалий у плода был определен в 43 образцах (3,4%) – 29 случаев трисомии 21, 9 случаев трисомии 18 и 5 случаев моносомии X. Все выявленные хромосомные аномалии впоследствии были подтверждены с помощью инвазивной диагностики. Несмотря на то, что проведение НИПС возможно с 10 нед беременности, лишь 100 пациенток (12,4%) прошли НИПС до декретированного срока пренатального скрининга 1-го триместра и 340 пациенток (30,6%) – в сроке скрининга 1-го триместра (в 11–14 нед), Средний срок беременности, в котором пациентки были направлены на НИПС, – 15 нед 2 дня. Повторное взятие материала из-за низкого уровня фетальной ДНК потребовалось в 107 случаях (8,5%), однако при повторном анализе результат удалось получить у 89 пациенток (83,1% среди всех, кому потребовалось пересдать анализ).

**Заключение.** Технологические возможности выявления числовых хромосомных аномалий плода на основе детекции free-DNA демонстрируют высокую эффективность, превышающую возможности традиционного скрининга. Необходимо более широкое использование НИПС в качестве теста первой линии. В России предпочтительно использование российского теста, так как в этом случае не требуется транспортировка биологического материала в другое государство, что сокращает срок от момента сдачи анализа до получения результата.

**Ключевые слова:** НИПТ, НИПС, пренатальная диагностика, синдром Дауна, хромосомные аномалии

**Для цитирования:** Кудрявцева Е.В., Ковалёв В.В., Канивец И.В., Киевская Ю.К., Коростелёв С.А. 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

## Cell-free-fetal DNA: an experience of population screening for chromosome pathology in Russia

E.V.Kudryavtseva<sup>1</sup>, V.V.Kovalev<sup>1</sup>, I.V.Kanivets<sup>2</sup>, Yu.K.Kievskaya<sup>2</sup>, S.A.Korostelev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>ООО «Genomed», Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**The objective.** Assessment of the effectiveness of non-invasive prenatal screening (NIPS).

**Patients and methods.** The study included 1240 pregnant women, who performed the «NIPS» test during the period from 1.05.2017 to 1.05.2018.

**Results.** A high risk of chromosome anomalies in the fetus was determined in 43 samples (3.4%) – 29 cases of trisomy 21, 9 cases of trisomy 18, and 5 cases of monosomy X. All detected chromosome anomalies were later confirmed by invasive diagnostic methods. In spite of the fact that NIPS can be performed from the 10<sup>th</sup> wk of gestation, only 100 patients (12.4%) underwent NIPS before the prescribed term of prenatal screening of the 1<sup>st</sup> trimester and 340 patients (30.6%) – at the term of screening of the 1<sup>st</sup> trimester (at 11–14 wks). The average term of gestation, at which patients were referred for NIPS, – 15 wks 2 days. Repeat collection of material due to low levels of fetal DNA was required in 107 cases (8.5%), but at repeat testing results could be obtained in 89 patients (83.1% among those who required re-testing).

**Conclusion.** Technological resources for detecting fetal abnormal chromosome numbers based on cell-free DNA testing demonstrate their high effectiveness that exceeds the potential of traditional screening. It is necessary to more widely use NIPS as a first-line test. In Russia, the Russian test is preferable, since it does not require transporting the biological material to another state, which reduces the terms from the moment of performing the test to obtaining the results.

**Key words:** NIPT, NIPS, prenatal diagnosis, Down's syndrome, chromosome anomalies

**For citation:** Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Kanivets I.V., Kievskaya Yu.K., Korostelev S.A. 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. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-46-51

### Для корреспонденции:

Кудрявцева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП и ПФ Уральского государственного медицинского университета

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Телефон: (343) 352-8625

E-mail: elenavladpopova@yandex.ru

Статья поступила 05.03.2019 г., принята к печати 13.06.2019 г.

### For correspondence:

Elena V. Kudryavtseva, MD, PhD, associate professor, department of obstetrics and gynecology, faculty of advanced medical training, Urals State Medical University

Address: 3 Repin str., Ekaterinburg, 620109, Russian Federation

Phone: (343) 352-8625

E-mail: elenavladpopova@yandex.ru

The article was received 05.03.2019, accepted for publication 13.06.2019

**П**орядок пренатального скрининга хромосомной патологии плода регламентирован приказом №572н от 01.11.2012 Минздрава России «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)» [1]. Согласно этому приказу, в нашей стране в настоящее время используется пренатальный скрининг хромосомной патологии плода, базирующийся на компьютерном моделировании результатов УЗИ, биохимических показателей (PAPP-тест и бета-ХГЧ), анамнестических данных. Пренатальный скрининг 1-го триместра проводится в сроке 11–13 нед 6 дней беременности. Если полученный риск превышает значение 1:100, рекомендуется инвазивная пренатальная диагностика. Однако даже при четком соблюдении сроков обследования, методологии УЗИ и биохимического исследования в группу высокого риска попадает лишь около 80% беременных, имеющих плод с синдромом Дауна [2]. Пациентки же, упустившие сроки скрининга 1-го триместра, могут быть направлены на биохимический скрининг 2-го триместра, эффективность которого существенно ниже, либо оценка риска хромосомных аномалий (ХА) у них основывается лишь на результатах УЗИ. Поэтому требуется дальнейшее усовершенствование пренатального скрининга на основные анеуплоидии.

Международные клинические исследования показали высокую клиническую эффективность неинвазивных пренатальных тестов, основанных на выделении внеклеточной ДНК плода («cf-DNA»), по-видимому, этот метод в недалекой перспективе может заменить стандартный скрининг на синдромы Дауна, Эдвардса и Патау. В рекомендациях Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG) отмечено, что данный метод имеет огромный потенциал [3].

Термин «Неинвазивный пренатальный скрининг» (НИПС), используемый в этой статье подразумевает секвенирование фрагментов материнской и плацентарной ДНК (которую традиционно называют «фетальной» ДНК) из материнской плазмы с целью идентификации основных анеуплоидий плода (трисомии 13, 18 и 21-й хромосом, моносомии X-хромосомы). В литературе также используется термин НИПТ – «неинвазивный пренатальный тест».

НИПС имеет ряд несомненных преимуществ перед стандартным комбинированным пренатальным скринингом. Достоинством НИПС является возможность его применения в более раннем сроке, чем стандартный пренатальный скрининг 1-го триместра, – с 10 нед беременности. Эта информация может использоваться в том числе для решения вопроса о целесообразности проведения сохраняющей терапии в случае угрожающего выкидыша [2]. После 10 нед беременности НИПС при необходимости может быть проведен на любом сроке беременности вплоть до родов, тогда как при стандартном пренатальном скрининге существуют жесткие диагностические ограничения по срокам беременности. Однако в Российских клинических рекомендациях «Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери методом высокопроизводительного секвенирования» содержится предупреждение, что вопрос о прерывании беременности в связи с хромосомными аномалиями у плода должен быть решен

только до 22 нед беременности (в соответствии с приказом Минздравсоцразвития №736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» от 03.12.2007), а при получении положительного результата при использовании НИПС требуется подтверждение с помощью инвазивной диагностики, и до получения результата проходит определенное время [2, 4]. Поэтому оптимально использовать НИПС в сроке до 17–19 нед беременности, чтобы до 22 нед получить результат, при необходимости направить пациентку на инвазивную диагностику, получить результат лабораторного исследования плодного материала (кариотипирования или хромосомного микроматричного анализа), при наличии показаний и с согласия пациентки направить ее на прерывание беременности [2].

Тестирование генетического материала, основанное на выделении cf-DNA, имеет лучшие по сравнению со стандартным пренатальным скринингом показатели чувствительности и специфичности [2, 5, 6]. Диагностические характеристики НИПС (по данным ACOG, средние значения для различных тестов) представлены в табл. 1.

Изначально Американская коллегия акушеров-гинекологов (ACOG) предлагала использовать НИПС в группе женщин высокого риска, но на сегодняшний день показано, что чувствительность и специфичность теста среди всех беременных женщин аналогична таковой в группе высокого риска, хотя прогностическая ценность положительного результата в группе низкого и умеренного риска будет ниже [3]. Современные международные рекомендации предполагают использование НИПС при беременности независимо от исходного риска [3, 7].

**Цель:** оценка эффективности российского неинвазивного пренатального скрининга.

### Пациенты и методы

Исследование проводилось на кафедре акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Уральского государственного медицинского университета, на базе Медико-генетического центра «Геномед». В исследование были включены пациентки, у которых выполнялся неинвазивный пренатальный скрининг – тест «НИПС», локализованный в Российской Федерации, в период с 01.05.17 по 01.05.18. За первый год после внедрения в практику этот тест был выполнен у 1240 пациенток.

Все пациентки проживали на территории России. Причинами, по которым пациентки выбирали неинвазивный пренатальный тест, были возраст матери старше 35 лет, высокий (или промежуточный) уровень риска по результатам стандартного пренатального скрининга, отягощенный акушерский анамнез, желание пациентки. В настоящее время мы считаем, что неинвазивный пренатальный скрининг показан всем беременным женщинам в качестве теста первой линии и для его проведения не требуется наличие каких-либо дополнительных специфических показаний, которые позволяли бы отнести пациентку к высокой группе риска по наличию хромосомных аномалий у плода.

У всех пациенток было оформлено информированное согласие на участие в научном исследовании.

Для проведения НИПС использовалась плазма крови беременной женщины. Взятие крови проводилось в специальные пробирки со стабилизатором внеклеточной ДНК. Клинический материал доставлялся в лабораторию с соблюдением правил транспортировки. В лаборатории проводилось центрифугирование крови для получения плазмы, далее с целью выделения внеклеточной ДНК использовались специальные наборы, после чего проводилась амплификация с последующим секвенированием. В результате высокопроизводительного секвенирования (NGS) внеклеточной ДНК получали информацию о 5–10 млн фрагментов, каждый фрагмент анализировался на принадлежность к определенной хромосоме с помощью биоинформатического анализа и устанавливалось количество фрагментов внеклеточной ДНК. При трисомии одной из хромосом у плода наблюдается увеличение общего числа фрагментов данной хромосомы по сравнению с нормой. Все этапы теста, включая биоинформатический анализ, проводились в России и не требовали вывозы биологического материала или передачи данных за рубеж.

### Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток составил 34,2 года (структура пациенток по возрасту представлена в табл. 2), что существенно превышает средний возраст рожениц в России – этот показатель составляет 28,4 года среди всего населения; 28,9 года среди городского населения [8].

Средний срок беременности, в котором пациентки были направлены на НИПС – 15 нед 2 дня. Это объясняется тем, что большинство пациенток принимают решение о НИПС после проведения стандартного скрининга 1-го триместра и получения его результатов, а некоторые только после скрининга 2-го триместра. Количество пациенток, которым

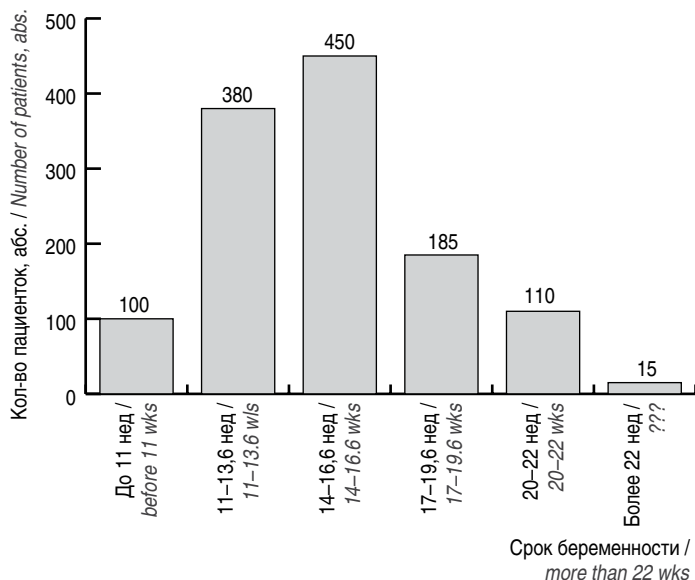


Рисунок. Срок беременности, в котором проводился НИПС.  
 Figure. Term of gestation, at which NIPS was performed.

был проведен НИПС в разные сроки беременности, представлено на рисунке (учитывался срок беременности при первичном обращении пациентки). Лишь 100 пациенток (12,4%) решили прибегнуть к НИПС до декретированного срока пренатального скрининга 1-го триместра, и 340 пациенток (30,6%) – в сроке скрининга 1-го триместра.

Высокий риск хромосомных аномалий у плода был определен в 43 образцах (3,4%). Структура выявленных анеуплоидий представлена в табл. 3. Все пациентки, у которых по результатам НИПС был выявлен высокий риск хромосомных аномалий, были направлены на инвазивную диагностику, результат подтвердился во всех случаях.

Частота хромосомных аномалий в исследуемой группе значительно превышает общепопуляционную величину. Это объясняется тем, что на сегодняшний день в нашей стране неинвазивный пренатальный скрининг используется

Таблица 1. Диагностические характеристики неинвазивного пренатального теста (ACOG)  
 Table 1. Diagnostic characteristics of the non-invasive prenatal test (ACOG)

Результат / Result	Чувствительность / Sensitivity, %	Специфичность / Specificity, %	PPV, %	NPV, %
Трисомия 21 / Trisomy 21	99,3	99,8	87	99,9
Трисомия 18 / Trisomy 18	97,4	99,8	68	99,9
Трисомия 13 / Trisomy 13	91,6	99,9	57	99,9
Моносомия X / Monosomy X	91	96	20–40	99,6

PPV – положительная предиктивная оценка;  
 NPV – отрицательная предиктивная оценка.  
 PPV – positive predictive value;  
 NPV – negative predictive value.

Таблица 2. Возраст пациенток, включенных в исследование  
 Table 2. Age of patients included in the study

Возраст, лет / Age, years	Количество пациенток / Number of patients (n = 1240)	
	абс.	%
До / Under 20	3	0,2
20–25	60	4,8
25–30	240	19,3
30–35	400	32,3
35–40	407	32,9
Старше / Over 40	130	10,5

Таблица 3. Структура выявленных хромосомных аномалий  
 Table 3. Structure of detected chromosome abnormalities

Результат / Result	Количество образцов, абс. / Number of samples, abs.	Частота в исследуемой группе / Incidence in the examined group	Общепопуляционная частота / Incidence in the general population
Трисомия 21 / Trisomy 21	29	2,3%	1:650–1000
Трисомия 18 / Trisomy 18	9	0,7%	1:6000–8000
Трисомия 13 / Trisomy 13	0	-	1:10000–16000
Моносомия X / Monosomy X	5	0,4%	1:5000
Общее количество ХА / Total number of CA	43	3,4%	≈1:700

чаще всего в качестве теста второй линии, после того, как стандартный комбинированный пренатальный скрининг выявил повышенный риск. А в качестве теста первой линии НИПС в России, как правило, используется у женщин, которые изначально попадают в группу высокого риска по наличию хромосомных аномалий, прежде всего синдрома Дауна, у плода (возраст старше 35 лет, хромосомные аномалии у детей в анамнезе). Более высокая частота ХА среди пациенток, направленных на НИПС, объясняется также более высоким средним возрастом этих пациенток, о чем было сказано выше.

Средний возраст пациенток, у которых были выявлены хромосомные аномалии, составил 33,9 года. Средний возраст всех пациенток, которые прошли НИПС, – 34,2 года (различия не существенные). Средний срок беременности, когда были определены хромосомные аномалии, составил 18 нед. При этом лишь 4 пациентки из тех, у которых была выявлена хромосомная патология у плода (9,3%), использовали НИПС в качестве теста первой линии и провели его до 11 недель беременности (ранее срока, рекомендуемого для стандартного скрининга). Мы убеждены, что у пациенток высокого риска НИПС должен использоваться в качестве теста первой линии, это позволит выявлять генетическую патологию плода в 1-м триместре. Кроме того, пяти пациенткам из тех, у кого был определен высокий риск по наличию ХА у плода, потребовался повторный тест – изначально у них определялась слишком низкая фетальная фракция, это увеличило средний срок выявления высокого риска ХА. При использовании НИПС в качестве теста второй линии большинство хромосомных аномалий выявляется лишь во 2-м триместре. Стоит отметить, что использование российского теста «НИПС» позволяет несколько сократить сроки получения результата по сравнению с тестами, выполняемыми в США или Европе, так как не требуется транспортировка биологического материала в другое государство.

Важным показателем результативности теста является величина фетальной фракции, поскольку низкая фетальная фракция (ниже 4–5%) не позволяет получить достоверный результат [2, 3, 5, 6, 9, 10]. Количество фетальной ДНК зависит от срока беременности, в табл. 4 указано значение фетальной фракции в зависимости от срока беременности.

Согласно литературным данным, в 3–5% случаев требуется повторное взятие биологического материала по причине малого количества фетальной ДНК [2, 5, 6]. Международные эксперты не пришли к единому мнению о дальнейших действиях при определении низкой фетальной фракции. В рекомендациях ACOG указано, что в этом случае можно рекомендовать повторное исследование, однако при повторном анализе удается получить результат лишь в 50–60% случаев, а низкая доля плодовой ДНК может свидетельствовать о наличии анеуплоидий [3]. ACMG советует при определении низкой фетальной фракции рекомендовать экспертное УЗИ и решать вопрос о направлении пациентки на диагностическое тестирование (инвазивную диагностику) [5–7].

При использовании НИПС в нашем исследовании повторное взятие материала потребовалось в 107 случаях (8,5%), однако при повторном тестировании результат удалось по-

Таблица 4. Фетальная фракция в разные сроки беременности  
Table 4. Fetal fraction at different terms of gestation

Срок беременности, нед. / Term of gestation, wks.	Фетальная фракция, % / Fetal fraction, %
9–14	7,8
15–20	11,2
Более 20 / More than 20	10,8

лучить у 89 пациенток (83,1% среди всех, кому потребовалось повторное взятие материала). Лишь у 18 пациенток (16,8%) потребовалось 2–3 повторных взятия биологического материала. Одна пациентка от дальнейших исследований отказалась.

Известно, что низкая фетальная фракция ассоциирована с массой тела у беременных женщин: чем выше масса тела, тем ниже фетальная фракция. Причем значение имеет именно масса тела пациентки, а не ее индекс массы тела. Масса фетоплацентарного комплекса и, следовательно, объем выделяемой им ДНК мало зависит от массы тела беременной, соответственно абсолютный уровень фетальной ДНК примерно одинаков у женщин с разной массой, но когда она распределяется на большую массу тела беременной, относительный ее уровень, то есть фетальная фракция, снижается. Поэтому мы проанализировали показатели массы тела у пациенток, которым потребовалось повторное взятие материала, и тех, у которых удалось получить достаточное количество фетальной фракции с первой попытки. Результаты представлены в табл. 5.

Пациентки с низкой массой тела (менее 50 кг) достоверно чаще встречались среди тех, у кого с первого раза выделялась фетальная фракция в достаточном количестве. Пациентки с массой тела более 90 кг, напротив, имели намного больший риск попасть в группу тех, кому потребуются повторное взятие биологического материала. Это показывает, что пациенток с массой тела больше 90 кг важно при дотестовом консультировании обязательно предупреждать о возможной необходимости в проведении повторного исследования. Согласно рекомендациям ACMG, пациенткам с избыточной массой тела вместо НИПС следует предлагать другие варианты пренатальной диагностики [7]. Мы предполагаем, что, возможно, этим пациенткам стоит использовать НИПС в ка-

Таблица 5. Масса тела у пациенток с низкой и нормальной фетальной фракцией  
Table 5. Body weight in patients with the low and normal fetal fractions

Масса тела, кг / Body weight, kg	Пациентки, которым потребовалось повторное взятие материала / Patients who required repeat collection of material (n = 107)		Пациентки, получившие результат с 1 раза / Patients who obtained the result on the first attempt (n = 1133)		p
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
40–49,9	1	0,9	76	6,7	<0,05
50–59,9	25	23,4	303	26,7	>0,05
60–69,9	39	36,4	440	38,8	>0,05
70–79,9	28	26,1	209	18,4	>0,05
80–89,9	9	8,5	65	5,7	>0,05
90–99,9	13	12,1	36	3,1	<0,01
Более 100 / More than 100	12	11,2	4	3,5	<0,01



Таблица 6. Средний уровень фетальной фракции в зависимости от результата тестирования

Table 6. Average levels of the fetal fraction depending on the result of testing

Результат / Result	Фетальная фракция, % / Fetal fraction, %
Трисомия 21 / Trisomy 21	9,7
Трисомия 18 / Trisomy 18	7,6
Моносомия X / Monosomy X	9,2
Норма / Norm	10,3

честве теста второй линии в сроке беременности 15–18 нед, когда уровень фетальной фракции выше, чем в 1-м триместре. При этом мы не считаем избыточную массу тела противопоказанием к проведению НИПС, так как пациентки с ожирением нередко встречались и среди тех, кому с первого раза удалось провести исследование и выдать результат.

Среди всех пациенток, у которых были взяты повторные анализы, хромосомные аномалии (во всех случаях в нашем исследовании это была трисомия 21) были выявлены в 5 случаях (4,7%). Различия (в сравнении с группой пациенток, получивших результат с первого раза) статистически не достоверны, но, возможно, это связано с малым объемом выборки. Данные научной литературы по этому поводу противоречивы. В 2 крупных проспективных исследованиях было показано, что в значительной части случаев низкий уровень фетальной ДНК связан с хромосомными аномалиями у плода [5, 11]. Однако в других исследованиях это не подтвердилось и было выявлено, что при синдроме Дауна у плода определяемый уровень фетальной фракции такой же, как при зуплоидном хромосомном наборе [9, 12].

В значительной части случаев уже при первом повторном взятии биологического материала нам удалось получить результат, а частота хромосомных аномалий в этой подгруппе хотя и была несколько выше, но тем не менее не настолько высока, чтобы всем пациенткам с низкой фетальной фракцией рекомендовать инвазивную диагностику. Средний уровень фетальной фракции при наличии хромосомных аномалий несколько ниже, однако различия статистически не существенны (возможно, из-за относительно небольшого объема выборки). Поэтому мы придерживаемся мнения, что оптимальной тактикой при определении низкой фетальной фракции и при отсутствии явных ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий является проведение повторного исследования. При решении вопроса о проведении повторного исследования также должны учитываться срок беременности и результаты УЗИ.

Средний уровень фетальной фракции у пациенток с выявленными хромосомными аномалиями составил 9,58%. Уровень фетальной фракции в зависимости от результата тестирования представлен в табл. 6.

Таким образом, при получении низкой фетальной фракции в исследуемом образце, не позволяющей выполнить генетический анализ, следует рекомендовать повторное взятие биологического материала.

## Выводы

1. Новые технологические возможности выявления числовых хромосомных аномалий плода на основе детекции

cell-free DNA плода в сыворотке крови матери, появившиеся в последние годы, демонстрируют высокую эффективность, превышающую возможности традиционного скрининга.

2. Необходимо более широкое использование НИПС в качестве теста первой линии, особенно у пациенток группы высокого риска по наличию хромосомных аномалий у плода, а в перспективе – полная замена традиционного скрининга на НИПС.

3. При определении низкой фетальной фракции следует рекомендовать пациентке повторное исследование. При повторном низком уровне фетальной ДНК тактика определяется индивидуально (возможен повторный забор биологического материала либо инвазивная пренатальная диагностика при наличии дополнительных показаний).

4. У пациенток с массой тела более 90 кг следует использовать НИПС в более поздние сроки (после стандартного пренатального скрининга первого триместра) и предупреждать их на дотестовом консультировании о возможности повторного взятия материала для исследования.

5. Использование российского НИПС предпочтительно, так как сокращает срок от момента сдачи анализа до получения результата, что особенно важно, если исследование проводится во 2-м триместре.

6. Для более точного определения показателей эффективности российского теста требуется проведение дальнейших исследований.

## Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

## Financial support

No financial support has been provided for this work.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература

1. Приказ Минздрава РФ №572н от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
2. Сухих ГТ, Трофимов ГЮ, Барков ИЮ, Донников АЕ, Шубина ЕС, Коростин ДО, и др. Новые подходы к проведению пренатального скрининга хромосомной патологии: ДНК-скрининг по крови матери. Акушерство и гинекология. 2016;8:72-8.
3. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrlich M, van den Boom D, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(4): 365. e1-12.
4. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 03.12.2007 №736 (ред. от 27.12.2011) «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности».
5. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1589-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1407349. Epub 2015 Apr 1.

6. Nikolaides KN, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn.* 2013 Jun;33(6):575-9. DOI: 10.1002/pd.4103. Epub 2013 Apr 24.
7. Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2016 Oct;18(10):1056-65. DOI: 10.1038/gim.2016.97. Epub 2016 Jul 28.
8. Демографический ежегодник России. Стат. М.: Росстат, 2017.
9. Kinnings SL, Geis JA, Almasri E, Wang H, Guan X, McCullough RM, et al. Factors affecting levels of circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma and their implications for noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn.* 2015 Aug;35(8):816-22. DOI: 10.1002/pd.4625. Epub 2015 Jul 14.
10. 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):30-5. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-30-35
11. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 May;45(5):530-8. DOI: 10.1002/uog.14792. Epub 2015 Apr 8.
12. Rava RP, Srinivasan A, Sehnert AJ, Bianchi DW. Circulating fetal cell-free DNA fractions differ in autosomal aneuploidies and monosomy X. *Clin Chem.* 2014 Jan;60(1):243-50. DOI: 10.1373/clinchem.2013.207951. Epub 2013 Sep 17.
8. Демографический ежегодник России. Стат. Moscow: "Rosstat" Publ., 2017. (In Russian).
9. Kinnings SL, Geis JA, Almasri E, Wang H, Guan X, McCullough RM, et al. Factors affecting levels of circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma and their implications for noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn.* 2015 Aug;35(8):816-22. DOI: 10.1002/pd.4625. Epub 2015 Jul 14.
10. 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):30-5. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-30-35 (In Russian).
11. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 May;45(5):530-8. DOI: 10.1002/uog.14792. Epub 2015 Apr 8.
12. Rava RP, Srinivasan A, Sehnert AJ, Bianchi DW. Circulating fetal cell-free DNA fractions differ in autosomal aneuploidies and monosomy X. *Clin Chem.* 2014 Jan;60(1):243-50. DOI: 10.1373/clinchem.2013.207951. Epub 2013 Sep 17.

#### Информация о соавторах:

Ковалёв Владислав Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ПП и ПФ Уральского государственного медицинского университета  
 Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3  
 Телефон: (343) 352-8625  
 E-mail: vvkovalev55@gmail.com

Канивец Илья Вячеславович, кандидат медицинских наук, руководитель отдела генетики ООО «Геномед»  
 Адрес: 115093, Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5  
 Телефон: (495) 660-8377  
 E-mail: dr.kanivets@genomed.ru

Киевская Юлия Кирилловна, врач-генетик ООО «Геномед»  
 Адрес: 115093, Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5  
 Телефон: (495) 660-8377  
 E-mail: jk@genomed.ru

Коростелёв Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)  
 Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4  
 Телефон: (499) 609-1400  
 E-mail: korostelevsa@sesana.ru

#### Information about co-authors:

Vladislav V. Kovalev, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of obstetrics and gynaecology, faculty of advanced medical training, Urals State Medical University  
 Address: 3 Repin str., Ekaterinburg, 620109, Russian Federation  
 Phone: (343) 352-8625  
 E-mail: vvkovalev55@gmail.com

Ilya V. Kanivets, MD, PhD, head of the genetics department, ООО «Genomed»  
 Address: 8/5 Podolskoe shosse, Moscow, 115093, Russian Federation  
 Phone: (495) 660-8377  
 E-mail: dr.kanivets@genomed.ru

Yulia K. Kievskaya, MD, geneticist at ООО «Genomed»  
 Address: 8/5 Podolskoe shosse, Moscow, 115093, Russian Federation  
 Phone: (495) 660-8377  
 E-mail: jk@genomed.ru

Sergey A. Korostelev, MD, PhD, DSc, professor at the department of pharmacoeconomics and administration, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
 Address: 2/4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation  
 Phone: (499) 609-1400  
 E-mail: korostelevsa@sesana.ru

## References

1. Prikaz Minzdrava RF №572n ot 01.11.2012 «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi po profilyu «akusherstvo i ginekologiya» (za isklyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)». (In Russian).
2. Sukhikh GT, Trofimov DYU, Barkov IYu, Donnikov AE, Shubina ES, Korostin DO, et al. New approaches to prenatal screening for chromosomal abnormalities: Maternal blood DNA screening. *Obstetrics and Gynecology.* 2016;8:72-8. (In Russian).
3. Porreco RP, Garite TJ, Maurel K, Marusiak B, Ehrlich M, van den Boom D, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4): 365. e1-12.
4. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF ot 03.12.2007 №736 (red. ot 27.12.2011) «Ob utverzhdenii perechnya meditsinskikh pokazanii dlya iskusstvennogo preryvaniya beremennosti». (In Russian).
5. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1589-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1407349. Epub 2015 Apr 1.
6. Nikolaides KN, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn.* 2013 Jun;33(6):575-9. DOI: 10.1002/pd.4103. Epub 2013 Apr 24.
7. Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2016 Oct;18(10):1056-65. DOI: 10.1038/gim.2016.97. Epub 2016 Jul 28.

# ПОЧЕМУ НИПС?

Неинвазивный пренатальный ДНК скрининг на синдром Дауна и другие хромосомные аномалии

## СКРИНИНГА

### НИПС Т21

Синдром Дауна

### НИПС 5

5 синдромов

### НИПС 12

12 синдромов



#### ПРОИЗВЕДЕНО В РОССИИ

Собственная лаборатория в г. Москва



#### ВАЛИДИРОВАННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Точность теста 99,99%



#### МИНИМАЛЬНАЯ СТОИМОСТЬ В РФ

Тесты доступны во всех городах РФ и стран СНГ



#### МИНИМУМ ОГРАНИЧЕНИЙ

Тест проводится с 10 недель беременности, при ЭКО/ИКСИ, суррогатном материнстве, донорской яйцеклетке, двуплодной беременности



#### КОРОТКИЕ СРОКИ

Срок проведения исследования от 2 дней



#### БЕЗОПАСНОСТЬ

Не опаснее анализа крови

## Адреса Геномед МО:

- г. Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5
- г. Санкт-Петербург, Лиговский проспект, 110
- г. Ростов-на-Дону, ул. Козлова, 65е
- г. Пермь, ул. Газеты Звезда, 67
- г. Екатеринбург, ул. Юмашева, 10
- г. Казань, ул. Фучика, 42
- г. Челябинск, пл. Революции, 7
- г. Новосибирск, ул. Ватутина, 28
- г. Самара, ул. Венцека, 21
- г. Волгоград, ул. Ангарская, 13/24



Медико-генетический центр  
Лаборатория молекулярной патологии

По вопросам сотрудничества обращаться:  
8 (800) 333-45-38 | mail@genomed.ru | genomed.ru