

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОМОСОМНИХ АНОМАЛІЙ: ЩО ЗМІНИЛОСЯ З ПОЯВОЮ НЕІНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ТЕСТУ (НІПТ)?

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

За визначенням ВООЗ, вроджені аномалії розвитку (ВАР) – це структурні або функціональні порушення, що беруть свій початок у пренатальному періоді; вони наявні у близько 2–3% новонароджених у світі [1–3]. ВАР, які суттєво обмежують фізичні, розумові та адаптивні можливості, є значним тягарем для сімей і системи охорони здоров'я. Тому знання про характер аномалій на ранніх термінах вагітності є важливими для ухвалення індивідуалізованих раціональних рішень родинами та лікарями. Спроби передбачення та раннього виявлення ВАР на основі факторів ризику та певних ознак поступово об'єдналися у комплексні процедури **пренатального скринінгу** (ПС), які продовжують еволюціонувати з розвитком технічних інновацій [4]. У широкому розумінні ПС сьогодні полягає у визначенні серед вагітних груп підвищеного ризику щодо виникнення станів, що можуть створювати загрозу здоров'ю плода та матері або їх обох [4].

Зазначені стани включають такі групи:

- синдроми, зумовлені генетичними причинами (хромосомні, генні);
- структурні аномалії, що виникають унаслідок тератогенних або механічних впливів, мікронутрієнтних дефіцитів або з невідомих причин;
- синдроми з мультифакторним успадкуванням [5, 6].

Окрім цього, сучасний ПС включає визначення ризику таких значущих для здоров'я плода і матері патологій вагітності, як:

- рання прееклампсія;
- затримка розвитку плода;
- передчасні пологи [7–10].

Таким чином, ПС сьогодні охоплює широкий спектр різних за походженням і характером патологій, що визначають стан здоров'я новонародженого. Зі свого боку ПС за кожною

групою патологій по-своєму долає шлях до покращення точності й доступності. Зокрема, відбулися значні зрушення в ПС хромосомних аномалій (ХА) завдяки появі дослідження вільної фракції фетальної ДНК (cell-free fetal DNA, cffDNA) в крові вагітної жінки. Це дослідження дістало назву **неінвазивний пренатальний тест, або НІПТ (non-invasive prenatal test, NIPT)**. У контексті назви слід зазначити, що комбінований ПС (біохімічні маркери + УЗД на 11–13 тижні гестації) також є неінвазивним способом визначення груп високого ризику ВАР з наступним підтвердженням результатів високого ризику інвазивними методами (біопсія ворсин хоріона, амніоцентез). Аналогічним чином НІПТ потребує обов'язкового підтвердження результатів високого ризику ХА інвазивними методами, але внаслідок доведено вищих показників чутливості та специфічності (низької частоти хибнопозитивних результатів) значно покращує виявлення ХА і зменшує кількість «невиправданих» інвазивних тестів. Статистичні характеристики методів дослідження наведені в таблиці 1.

Цей огляд систематизує наукові дані щодо можливостей і обмежень комбінованого ПС для виявлення поширених ХА в І триместрі вагітності, а також інноваційної технології – НІПТ на основі вільної фракції фетальної ДНК. Проведено огляд актуальних клінічних настанов щодо місця НІПТ у моделях ПС, досвіду різних країн з імплементації НІПТ в національних програмах пренатального скринінгу ХА. Також проведено синтез доказових даних та експертних думок щодо контроверсійних питань доцільності використання розширених можливостей НІПТ (поза виявленням поширених анеуплоїдій – трисомії 21, 18, 13 хромосом), огляд актуальних даних щодо можливостей та обмежень різних методик НІПТ.

О.А. БУРКА

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0003-0133-9885

В.С. ЧЕРЕВАШКО

науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», Спеціалізований медико-генетичний центр Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», м. Київ
ORCID: 0000-0002-8207-1544

Д.А. МАРТИНОВА

науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0002-8842-5585

Г.І. ІЩЕНКО

к. мед. н., науковий співробітник відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-0700-4517

О.І. МАКСІЯН

керівник обласного центру антенатальної охорони плода та медичної генетики, Чернівецький обласний медичний діагностичний центр
ORCID: 0000-0002-3951-3378

С.О. КНИГНИЦЬКА

КНП ММР «Пологовий будинок № 3», жіноча консультація № 3, м. Миколаїв
ORCID: 0000-0001-5030-8722

Контакти:

Бурка Ольга Анатоліївна
Медична лабораторія «ДІЛА»
01042, Київ, бул. Дружби народів, 19
Тел.: +38 (067) 246 02 53
Email: olga.burka@dila.com.ua

Таблиця 1. Статистичні характеристики, що визначають ефективність методів дослідження [11–13]

Показник	Визначення	Формула
Чутливість (sensitivity) або рівень виявлення (detection rate)	Стаціонарна* характеристика тесту, що визначає його можливість виявити захворювання у хворого. Що вища чутливість тесту, то менше хибнонегативних результатів він дає.	$= \frac{\text{Кількість пацієнтів з позитивним тестом, які мають захворювання}}{\text{Загальна кількість із захворюванням}}$
Специфічність (specificity)	Стаціонарна* характеристика тесту, що визначає його можливість спростувати наявність захворювання у здорової особи (яка не має цього захворювання). Що вища специфічність тесту, то менше хибнопозитивних результатів він дає.	$= \frac{\text{Кількість обстежених із негативним тестом}}{\text{Загальна кількість без захворювання}}$
Позитивна прогностична цінність (positive predictive value, PPV)	Характеристика тесту, що визначає ймовірність наявності хвороби в осіб із позитивним результатом залежно від поширеності** захворювання в популяції (низька чи висока).	$= \frac{\text{Істинно позитивні}}{\text{Загальна кількість з позитивним тестом}}$
Негативна прогностична цінність (negative predictive value, NPV)	Характеристика тесту, що визначає ймовірність відсутності хвороби в осіб із негативним результатом залежно від поширеності** захворювання в популяції (низька чи висока).	$= \frac{\text{Істинно негативні}}{\text{Загальна кількість з негативним тестом}}$

* чутливість і специфічність тесту не залежать від частоти захворювання в популяції
 ** поширеність (prevalence) – відносна частота захворювання/явища в популяції

ХРОМОСОМНІ АНОМАЛІЇ ЯК ПРИЧИНА ВРОДЖЕНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Нормальний каріотип людини містить 46 хромосом та записується як 46,XX (жіночий) і 46,XY (чоловічий).

ХА, що призводять до ВАР, поділяють на:

- аномалії кількості хромосом (анеуплоїдії, поліплоїдії);
- незбалансовані структурні аномалії (делеції, дуплікації та ін.).

Анеуплоїдія – зміна каріотипу, за якої число хромосом некратьне гаплоїдному, тобто є зайва хромосома чи однієї хромосоми не вистачає. Найпоширенішими анеуплоїдіями є трисомії та моносомії [14]. Серед аутосомних триплоїдій лише триплоїдії 21, 18 і 13 хромосом є сумісними з життям [15]. Трисомії статевих хромосом (XXX, XXU, XYU) сумісні з життям, але трапляються значно рідше [16, 17]. Моносомія X – єдина сумісна з життям моносомія, при цьому живонародження наявне лише в 1% зигот із таким каріотипом [17].

Частота ХА плода зростає з віком жінки, але може спостерігатися у будь-якому віці. Трисомія 21 (синдром Дауна) є найпоширенішою аутосомною хромосомною анеуплоїдією у живонароджених немовлят (частота становить близько 1:700 живонароджених). Більшість дітей із трисомією 21 народжуються у молодших пацієнок, оскільки вони народжують більшу частку всіх дітей. Трисомія 18 (синдром Едвардса) – друга за частотою аутосомна трисомія новонароджених (1:3000 живонароджених). Поширеність трисомії 13 (синдром Патау) при народженні становить приблизно 1:6000 [18, 19]. Імовірність синдрому Тернера у плода не залежить від материнського віку, його частота становить близько 1:1500 на 12 тижні вагітності та 1:4000 на 40 тижні [17].

Поліплоїдія – збільшення числа хромосом, кратне гаплоїдному (триплоїдія – 69 хромосом, тетраплоїдія – 92 хромосоми). Поширеність триплоїдії на 12 тижні вагітності – близько 1:2000, але через високу смертність вона дуже рідко спостерігається у живонароджених.

Незбалансовані структурні аномалії/перебудови хромосом – відсутність або подвоєння частини хромосоми, що призводить до втрати генетичного матеріалу або його надлишку. Незбалансовані хромосомні перебудови трапляються серед новонароджених із частотою 1:1600, спричиняючи вроджені вади, затримку фізичного розвитку та інтелекту-

альну недостатність [20]. Причиною деяких незбалансованих хромосомних перебудов можуть бути збалансовані реципрокні транслокації в батьків [21].

ТРАДИЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНІНГУ НА ХРОМОСОМНІ АНОМАЛІЇ

Первинно єдиним критерієм для визначення групи ризику синдрому Дауна був вік вагітної: жінкам віком понад 35 років пропонувалося проведення амніоцентезу або біопсії ворсин хоріона. Тож інвазивній діагностиці підлягало 15–20% вагітних, але це дозволяло виявити менше за половину плодів із синдромом Дауна, оскільки більшість таких плодів зафіксовано в групі жінок молодшого віку. Основним об'єктом ПС на анеуплоїдії були й залишаються трисомії 21, 18, 13 хромосом унаслідок високої поширеності серед новонароджених.

З часом були розроблені ефективніші способи визначення групи високого ризику ХА із застосуванням:

- клініко-анамнестичних даних;
- показників біохімічних маркерів для відповідної вікової групи;
- ультразвукових маркерів ХА.

Існують різні підходи до використання цих показників та їх поєднань: лише біохімічний скринінг I триместру з інвазивною діагностикою у випадках високого ризику, послідовний біохімічний скринінг (sequential screening) у першому і другому триместрах з інвазивною діагностикою у випадках високого ризику, комбінований ПС I триместру з інвазивною діагностикою у випадках високого ризику тощо. Загальний принцип різних моделей ПС представлений на рисунку 1. Усі ці підходи об'єднують діагностичний етап у вигляді інвазивної діагностики (біопсія ворсин хоріона, амніоцентез). З огляду на це поряд із чутливістю досліджень ПС особливого значення набуває специфічність і рівень хибнопозитивних результатів, що тягне за собою необґрунтовану інвазивну діагностику.

З-поміж зазначених різновидів ПС, завдяки високій інформативності, популярності набув комбінований пренатальний скринінг I, рекомендований Фондом медицини плода (Fetal Medicine Foundation, FMF). У ньому використовується спеціальне програмне забезпечення для об'єднаної оцінки ризику з урахуванням:

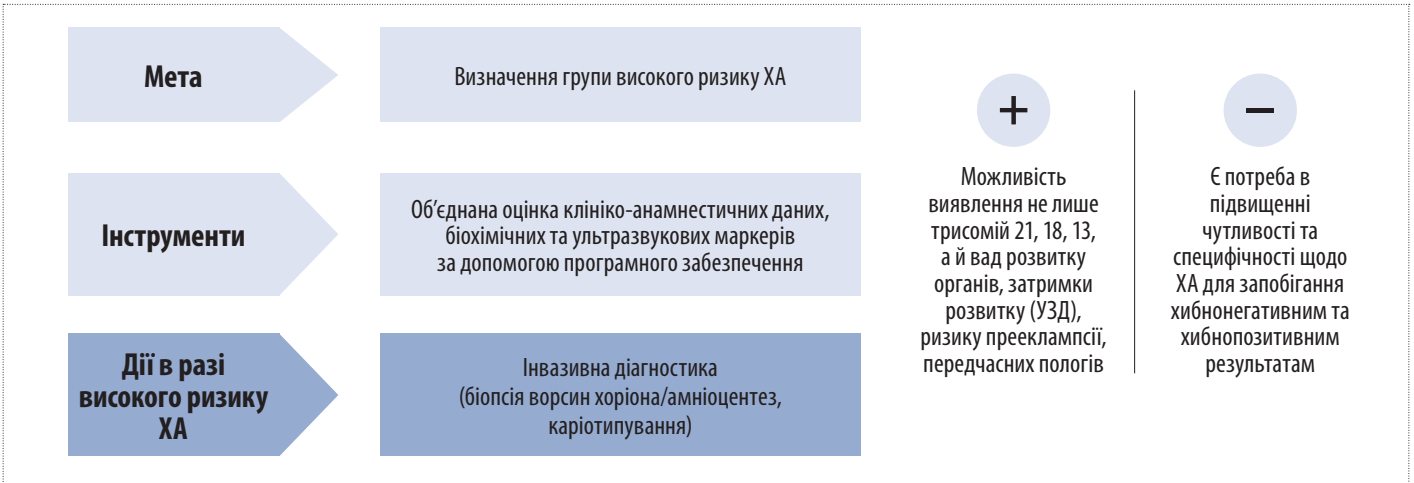


Рисунок 1. Загальні принципи ПС із застосуванням біохімічних та/або ультразвукових маркерів

- материнських показників та анамнезу: віку й маси тіла вагітної, етнічної належності, статусу куріння, наявності цукрового діабету I або II типу, методу запліднення, точної дати переносу ембріона при екстракорпоральному заплідненні, донорства яйцеклітини (мати або інша людина), віку донора, проведення стимуляції овуляції, прийому лікарських препаратів, даних про попередні вагітності (прееклампсія, трисомія 13, 18 або 21 хромосом);
- біохімічних маркерів: вільний β-хоріонічний гонадотропін людини (β-ХГЛ) та асоційований з вагітністю вільний протеїн-А плазми (РАРР-А) (оцінка можлива з 9-го тижня гестації);
- УЗД на 11–13 + 6 тижні: вимірювання комірцевого простору, наявність носової кістки, додаткові показники – частота серцевих скорочень плода, оцінка кровотоку через трикуспідальний клапан серця плода та венозну протоку.

Точність результатів цього інструмента скринінгу забезпечується також стандартизацією біохімічних маркерів (робота з визначеними реагентами і лабораторним обладнанням), вимога проведення УЗД сертифікованим і акредитованим FMF фахівцем, який проходить регулярний аудит своїх вимірювань [22–24].

Ще у 2011 р. дослідженнями групи K. Nikolaides була продемонстрована ефективність комбінованого скринінгу I триместру (комірцевий простір, РАРР-А, вільна фракція β-ХГЛ, вік матері) у виявленні трисомії 21 та інших поширених анеуплоїдій: чутливість 90%, частота хибнопозитивних результатів 5% [23, 24]. У подальшому досліджували варіанти комбінованого скринінгу I триместру із залученням більшої кількості показників. Наприклад, у проспективному дослідженні 2017 р. (108 982 одноплідні вагітності) для скринінгу ХА в I триместрі використовували: вік матері, комірцевий простір, частоту серцевих скорочень плода, РАРР-А, вільну фракцію β-ХГЛ. Результати показали, що при критерії високого ризику 1:100 частота хибнопозитивних результатів становила 4%, чутливість для трисомій 21, 18 і 13 була відповідно 90%, 97% та 92% [25].

У метааналізі Кокранівської бібліотеки 2017 р. було проаналізовано ефективність 10 найпоширеніших варіантів пренатального скринінгу (без НІПТ). Результати показали, що саме комбінація ультразвукових (комірцевий простір) і біохімічних маркерів (РАРР-А, вільна фракція β-ХГЛ) та віку матері забезпечувала найбільшу ефективність, дозволяючи

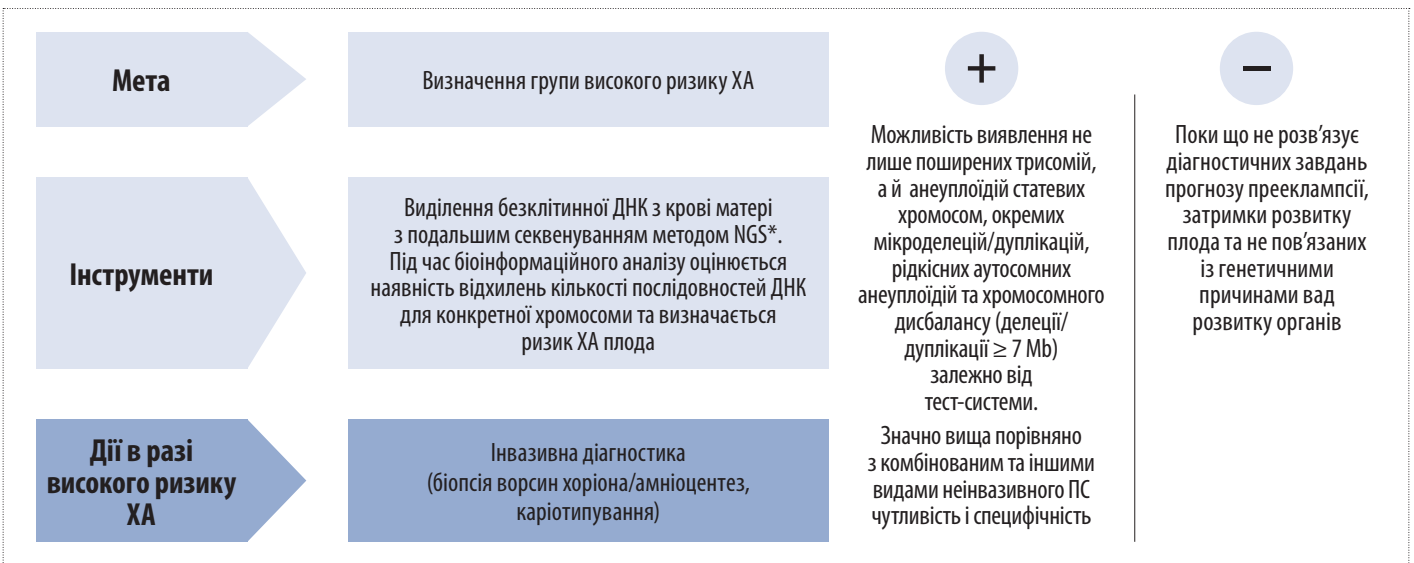


Рисунок 2. Загальні принципи ПС на основі оцінки вільної фракції фетальної ДНК

* New generation sequencing (секвенування нового покоління)

виявити 9 із 10 випадків синдрому Дауна з 5% частотою хибнопозитивних результатів [26].

Отже, незважаючи на загальне підвищення точності комбінованого ПС порівняно з попередніми варіантами, його основними недоліками залишаються недостатня чутливість та специфічність щодо поширених ХА (для трисомії 21 чутливість 90%, частота хибнопозитивних результатів – 5%) [26]. Одним зі способів покращення ефективності ПС на ХА є дослідження вільної фракції фетальної ДНК (НІПТ).

НІПТ – РОЗШИРЕННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОМОСОМНИХ АНОМАЛІЙ

НІПТ покликаний допомогти як лікарям-практикам у веденні вагітності, так і майбутнім батькам в усвідомленні стану здоров'я їхньої майбутньої дитини (рис. 2).

Безклітинна ДНК (cffDNA) вивільняється при запрограмованій смерті (апоптозі) клітин у систему кровообігу по всьому організму. У здорових людей більшість молекул cffDNA плазми походять із гемопоетичної системи. При певних патологічних станах, як-от злаякісні новоутворення, уражені тканини можуть вивільняти додаткову ДНК у периферичний кровообіг [27–29].

Базуючись на знаннях про наявність фрагментів ДНК злаякісних пухлин у плазмі крові, Lo та ін. припустили, що cffDNA плода також циркулює в плазмі жінки під час вагітності [30]. У 1997 р. дослідникам вдалося підтвердити наявність фрагментів ДНК, що походять від хромосоми Y у крові жінок, які виношують плоди чоловічої статі [29, 30].

У 2008 році вперше було продемонстровано можливість скринінгу на трисомію 21 шляхом секвенування cffDNA у материнській плазмі. Дослідження отримало назву «неінвазивний пренатальний тест» (NIPT), адже для його проведення необхідний лише простий забір крові вагітної [30].

У 2011 р. перша комерційна лабораторія почала пропонувати NIPT для поширених анеуплоїдій. Відтоді ця методика стала використовуватися помітно частіше, оскільки рівень виявлених випадків був дуже високим, а частота хибнопозитивних результатів – низькою [31].

Методики визначення вільної фракції фетальної ДНК

Вільна фракція фетальної ДНК може бути виявлена в плазмі жінки вже з 5 тижня вагітності. Рівень cffDNA поступово зростає зі збільшенням терміну гестації, і починаючи з 10 тижня вагітності його достатньо для проведення НІПТ [32]. Для дослідження проводиться забір венозної крові вагітної.

Існують різні методи виявлення та оцінки cffDNA в крові вагітної:

- масове паралельне секвенування всього геному (massively parallel sequencing, MPS);
- цільове або хромосомно-селективне секвенування (targeted or chromosome-selective sequencing, CSS);
- секвенування на основі однонуклеотидних поліморфізмів (single nucleotide polymorphism, SNP) [29, 30, 33].

При масовому паралельному секвенуванні всього геному «зчитуються» всі фрагменти ДНК, що надає інформацію про анеуплоїдію для будь-якої хромосоми, а не лише для 21, 18, 13, X та Y хромосом, як при CSS та SNP. Ці «нецільові» аномалії можуть включати аномалії цілих хромосом або частини хромосоми [29, 30, 33].

Кожен підхід має певні особливості, які слід враховувати під час планування обстеження вагітної та на пре- і після-тестовому консультуванні.

Точність НІПТ у визначенні ризику наявності ХА у плода

Відповідно до метааналізу 2017 р., чутливість НІПТ становить понад 99% для трисомії 21, 98% для трисомії 18 та 99% для трисомії 13 із частотою хибнопозитивних результатів 0,13% [34]. При цьому тепер доступні дослідження не лише на популяціях з високим ризиком ХА, а й зі звичайним ризиком [35, 36]. На сьогодні проведено багато нових досліджень щодо чутливості і специфічності НІПТ для виявлення ризику різних ХА, залежно від методик, що застосовуються, деякі з них показали навіть вищу ефективність порівняно із зазначеною в метааналізі 2017 р. Йдеться не лише про валідаційні дослідження методик, а й про дослідження в реальних клінічних умовах. У дослідженні на 2307 зразках НІПТ на основі масового паралельного секвенування всього геному на парному кінці (Illumina Inc.) показав чутливість для трисомії 21, 18, 13 хромосом > 99,9% та специфічність 99,9% [37]. Проведений у США аналіз 36 456 досліджень НІПТ від 35 650 одноплідних вагітностей, 800 вагітностей двійнею та 6 трійнею протягом 2017–2019 рр. (у 46% був високий ризик ХА, у 54% – низький) показав чутливість масового паралельного секвенування (Illumina Inc.) 100,00% для трисомії 21 (95% довірчий інтервал (ДІ) 98,47–100,0), трисомії 18 (95% ДІ 94,17–100,0) та трисомії 13 (95% ДІ 87,54–100,0). Специфічність сягала 99,99% (95% ДІ 99,98–100,0), 99,98% (95% ДІ 99,96–100,0), 99,99% (95% ДІ 99,97–100,0) для трисомій 21, 18, 13 відповідно [38]. У німецькому дослідженні одноплідних вагітностей із високим ризиком ХА з використанням НІПТ з масовим паралельним секвенуванням (Illumina Inc.) середній показник фракції фетальної ДНК становив 9,7%, а чутливість і специфічність для поширених ХА – понад 99% [39].

Отже, натепер НІПТ є найточнішим скринінговим тестом на найпоширеніші трисомії: синдром Дауна (трисомія 21), синдром Едвардса (трисомія 18) та синдром Патау (трисомія 13).

Позиції професійних асоціацій щодо місця НІПТ в алгоритмах ПС

Перші рекомендації щодо застосування НІПТ стосувалися лише жінок із високими ризиками анеуплоїдії у плода (вік матері ≥ 35 років, ультразвукові маркери хромосомної патології, попередні вагітності з трисоміями, високий ризик анеуплоїдії за результатами біохімічного скринінгу, збалансована Робертсонівська транслокація із залученням хромосом 21, 13 у подружжя) [40]. Внаслідок накопичення клінічних даних ефективності НІПТ рекомендації змінювались. На сьогодні провідні наукові спільноти, такі як Американський коледж акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), Товариство материнсько-плодової медицини (Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM), Американський коледж медичної генетики і геноміки (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) та ін. (табл. 2), зазначають, що НІПТ є най-

більш чутливим та специфічним скринінговим тестом на найпоширеніші трисомії та має бути запропонований усім жінкам [18, 40, 41].

НІПТ може використовуватися як перша лінія пренатального обстеження або як друга після комбінованого скринінгу (рис. 3) [18].

Якщо НІПТ використовується як первинне дослідження скринінгу на ХА в I триместрі, то визначити ризик анеуплоїдії в плода можливо раніше порівняно з традиційними скринінгами. Відповідно жінкам із позитивним результатом інвазивну діагностику можна провести на ранніх термінах вагітності, внаслідок чого пацієнтки можуть розглянути найширший спектр репродуктивних можливостей [41]. При цьому важливо пам'ятати, що перед НІПТ необхідно зробити УЗД, адже оцінка терміну вагітності, життєздатності плода, кількості плодів, наявність феномену зниклого близнюка, анембріонії або вад розвитку плода можуть вплинути на доцільність, термін проведення та можливість інтерпретації НІПТ [18].

Використання НІПТ у жінок із проміжним ризиком ХА за результатами комбінованого скринінгу I триместру сприяє підвищенню рівня виявлення хромосомної патології та значно зменшує кількість непотрібних інвазивних втручань [34, 42–47].

Також НІПТ може проводитися протягом усієї вагітності, починаючи з 10 тижня, що важливо для жінок, які вперше звернулися до акушера-гінеколога після I триместру [18, 41].

Дані щодо місця НІПТ у рекомендаціях із ПС в різних країнах коротко представлені в таблиці 2.

Із таблиці 2 видно, що з 2015 року НІПТ включають до клінічних настанов міжнародних та національних професійних

товариств. Спостерігається еволюція рекомендацій від загальних, у яких йдеться про доцільність проведення НІПТ для покращення ПС на анеуплоїдії в цілому, до конкретніших, зумовлених розрахунками фінансової ефективності в контексті системи охорони здоров'я кожної окремої країни.

Загальним для всіх розглянутих настанов є визнання НІПТ важливим інструментом покращення ефективності пренатального виявлення ХА, інформація про який має бути надана всім вагітним.

Досвід застосування НІПТ у національних програмах скринінгу різних країн

2019 року наукова група K. Gadsbøll опублікувала результати опитування лікарів різних країн щодо використання НІПТ. Його результати показали, що в 14 країнах Європи НІПТ вже включений до національних скринінгових програм. У двох країнах – Бельгії та Нідерландах – НІПТ пропонується всім вагітним жінкам, тоді як у решті країн застосовується в разі потрапляння вагітної до групи високого або проміжного ризику за результатами комбінованого скринінгу I триместру. В Австралії як первинний скринінговий метод використовується або комбінований скринінг I триместру (біохімічні та ультразвукові маркери), або НІПТ. У США станом на 2019 рік ще не було загального керівництва щодо НІПТ в системі ПС, але зазначалася його наростаюча популярність [57]. Сьогодні відповідно до рекомендацій Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG) «пренатальний генетичний скринінг (біохімічні маркери з або без вимірювання комірцевого простору або НІПТ) та діагностичні процедури (біопсія ворсин хоріона,

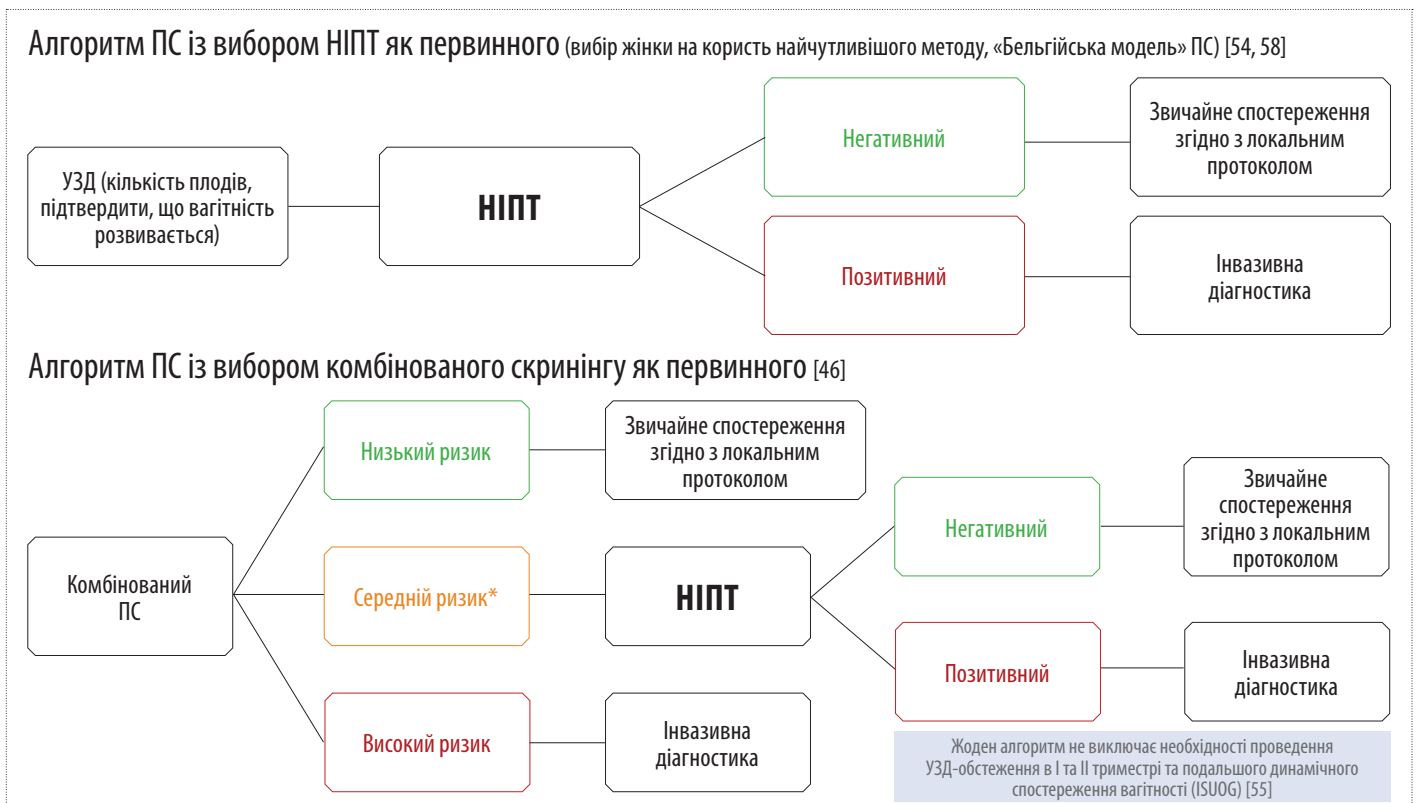


Рисунок 3. Варіанти імплементації НІПТ в моделі ПС ХА

* середній (проміжний) ризик – показник ризику між високим і низьким залежно від рівня відсічки програми, наприклад, між 1 на 101 та 1 на 2500

Таблиця 2. Рекомендації професійних товариств щодо використання НІПТ в ПС на ХА

Назва документа і короткий зміст	Рік, країна
Корейські рекомендації з ПС на анеуплоїдії побудовані у формі «питання-відповідь». «Кому слід пропонувати НІПТ як ПС? – Всі вагітні жінки можуть бути проінформовані, і їм може бути запропонований НІПТ як скринінг, хоча насамперед це жінки групи підвищеного ризику» (рівень доказовості 2++ , В).	2021, Корея [48]
Позиція Міжнародного товариства пренатальної діагностики (International Society for Prenatal Diagnosis, SPD) присвячена питанню інформативності НІПТ для діагностики ХА при вагітності двійнею. Висновок: «Використання НІПТ у скринінгу I триместру на поширені аутосомні трисомії є доцільним для вагітності двійнею, оскільки є достатньо доказів високої чутливості, низької частоти хибнопозитивних результатів, високої предиктивної цінності».	2020, США [49]
В оновленні бюлетеня Американського коледжу акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) НІПТ розглядається поміж інших наявних видів ПС. «Пренатальний генетичний скринінг (біохімічні маркери з або без вимірювання комірцевого простору чи НІПТ) та діагностичні процедури (біопсія ворсин хоріона, амніоцентез) мають бути обговорені та запропоновані всім вагітним жінкам незалежно від віку і ризику ХА . Після отримання інформації та обговорення пацієнтка має право прийняти або відхилити пренатальний скринінг на ХА та діагностичні процедури».	2020, США [18]
Групою австралійських експертів були опубліковані відповіді на поширені питання щодо НІПТ. «Для яких станів може бути запропонований НІПТ? – Є хороші докази і клінічна доцільність пропонувати НІПТ для скринінгу на трисомії 21, 18, 13 із 10 тижня вагітності жінкам з одноплідною вагітністю, які бажають пройти скринінг».	2018, Австралія [50]
Клінічний протокол Німецького товариства гінекології та акушерства (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, DGGG), Австрійського товариства гінекології та акушерства (Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, OEGGG) і Швейцарського товариства гінекології та акушерства (Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, SGGG) зазначає, що відповідно до законодавства НІПТ має бути доступним для всіх вагітних жінок . В документі наведено огляд даних ефективності НІПТ для різних контингентів. Зроблено висновок: «скринінгові дослідження з використанням НІПТ після детальної ультразвукової оцінки плода наприкінці I триместру й експертне консультування з урахуванням усього спектру діагностичних опцій може бути корисним для вагітних жінок, які бажають розширити можливості виключення трисомій».	2018, Німеччина, Австрія, Швейцарія [51]
Клінічні настанови Товариства акушерів-гінекологів Канади (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC): «НІПТ є високоефективним варіантом раннього ПС на поширені трисомії (21, 18, 13) після 10 тижнів гестації (рівень доказовості II, 2A). Наразі фінансово неможливо пропонувати НІПТ усім вагітним у всіх провінціях країни. Проте застосування НІПТ як контингентної моделі (проведення НІПТ вагітним із проміжним ризиком поширених трисомій за результатами комбінованого скринінгу I триместру) є доступною опцією, що має потенціал покращення ефективності традиційного скринінгу на основі ультразвукових показників і біохімічних маркерів (III)».	2017, Канада [52]
Рекомендації Польського товариства гінекології та генетики людини (Polish Gynecological Society and the Polish Human Genetics Society) побудовані на основі рекомендацій Королівського коледжу акушерів і гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG), Міжнародного товариства ультразвукових досліджень в акушерстві та гінекології (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG), Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG), Американського коледжу медичної генетики і геноміки (ACMG), Товариства материнсько-плодової медицини (SMFM) та Міжнародного товариства пренатальної діагностики (International Society for Prenatal Diagnosis, ISPD). Польща обрала варіант інкорпорації НІПТ в модель ПС, коли обстеженню (НІПТ) підлягають жінки з проміжними результатами ризику поширених ХА за даними комбінованого скринінгу.	2017, Польща [53]
Бельгія стала першою країною, що впровадила стратегію застосування НІПТ як первинного тесту для ПС на ХА, керуючись даними про те, що «використання НІПТ для ПС в загальній акушерській популяції Бельгії призводить до найменшої кількості прогнаних трисомій 21 [54]. Ба більше, кількість інвазивних досліджень, виконаних через позитивний результат скринінгу, є значно меншою порівняно з комбінованим скринінгом I триместру. Тому НІПТ натепер є найкращим вибором для первинного скринінгу на трисомії 13, 18 і 21».	2017, Бельгія [54]
Оновлений консенсус Міжнародного товариства ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології (ISUOG) був створений саме в зв'язку зі зростанням використання НІПТ. Ключовим повідомленням є те, що НІПТ не виключає необхідності ультразвукового скринінгу на аномалії розвитку плода, не пов'язані з генетичними факторами, і загалом має бути обґрунтовано інкорпорований у певну систему ПС.	2017, міжнародний [55]
Американський коледж медичної генетики і геноміки (ACMG) рекомендує інформувати всіх вагітних жінок про те, що НІПТ є найчутливішим скринінговим дослідженням для поширених анеуплоїдій (синдромів Патау, Едвардса і Дауна). Медичні працівники, які займаються пренатальним спостереженням, повинні обговорювати з пацієнтками можливість розширеного обстеження на іншу генетичну патологію, пояснюючи більшу ймовірність хибнопозитивних результатів у цьому разі.	2016, США [41]
У позиції Міжнародного товариства пренатальної діагностики (ISPD) розглянуті різні варіанти ПС залежно від доступності тих чи інших методів. Рекомендовані варіанти з найбільшою ефективністю, з урахуванням наявних на 2015 рік даних досліджень. Як один із варіантів ПС розглядається рекомендація НІПТ як первинного тесту для всіх жінок починаючи з терміну 10 тижнів + 0 до 10 тижнів + 6, з урахуванням високого потенціалу чутливості та специфічності.	2015, міжнародний [56]
Позиція Товариства материнсько-плодової медицини (SMFM): «З етичних міркувань щодо автономії пацієнток ця опція (НІПТ) має бути доступною жінкам, які виявляють потребу в додаткових можливостях обстеження (окрім тих, що рекомендовані професійними товариствами)».	2015, США [40]

амніоцентез) мають бути обговорені та запропоновані **всім вагітним жінкам незалежно від віку і ризику ХА**» [18].

У 2021 р. опубліковані перші результати ефективності впровадження в Бельгії моделі ПС з НІПТ як первинного дослідження. Було проведено 153 575 повногеномних секвенувань. Трисомії 21, 18 та 13 були виявлені відповідно у 0,32%, 0,07% та 0,06% випадках. Рідкісні аутосомні трисомії та структурні аномалії – відповідно у 0,23% та 0,07% випадках. Завдяки впровадженню НІПТ як первинного обстеження в ПС I триместру кількість інвазивних діагностичних процедур зменшилася на 52%. Автори дослідження дійшли висновку, що розширення вивчення фетальної ДНК поза межі пошире-

них трисомій прокладе шлях до персоналізованої геномної медицини в акушерстві [58].

Застосування НІПТ як тесту другої лінії для вагітних з високим ризиком ХА за результатами комбінованого скринінгу I триместру також демонструє ефективність у збільшенні виявлення поширених анеуплоїдій і зниженні частоти непотрібних інвазивних досліджень [34, 42, 45, 47].

Отже, різні варіанти інтеграції НІПТ в алгоритми національних програм пренатального скринінгу для виявлення ХА вже демонструють ефективність. Водночас експерти вбачають найцінніші можливості застосування НІПТ саме в індивідуалізованому підході до виявлення поширених та рідкісних ХА за

рахунок різних варіантів поєднання необхідних досліджень у потрібні терміни і в потрібній послідовності (УЗД, НІПТ, інвазивна діагностика з дослідженням плодового біоматеріалу генетичними методами різної складності) [58].

Додаткові можливості

НІПТ також визначає ризик анеуплоїдії статевих хромосом у плода. Враховуючи порівняно легкий фенотип при цих станах, батьки можуть обирати, чи включати їх до тестування [33].

НІПТ – єдиний лабораторний скринінговий тест для визначення статі плода, що є критично важливим у випадках, коли мати є носієм Х-зчепленого рецесивного захворювання, оскільки плоди чоловічої статі мають високий ризик виявитися хворими, або при ухваленні рішення про застосування препаратів для зменшення вірилізації у плодів жіночої статі при вродженій гіперплазії кори наднирників [29].

За останні роки обсяг патології, яку можна виявити за допомогою НІПТ, збільшився, перейшовши від загальних трисомій плода (трисомії 21, 18, 13) та анеуплоїдій статевих хромосом до включення додаткового тестування на деякі мікрodelеції/дуплікації та аналізу повного геному, який охоплює рідкісні аутосомні анеуплоїдії та хромосомний дисбаланс (делеції/дуплікації ≥ 7 Mb). Трисомії, окрім 21, 18, 13 хромосом, та хромосомний дисбаланс є менш поширеними, але мають важливе клінічне значення, адже асоціюються з перериванням вагітності, мертвонародженням, вадами розвитку та затримкою розвитку плода. Описані випадки пренатального виявлення дуплікації короткого плеча хромосоми 2, мозаїчних форм трисомій хромосом 7, 15, 16, 22, синдрому Палістера-Кіліана (тетрасомія короткого плеча хромосоми 12) тощо [59, 60].

Етичні питання НІПТ

НІПТ є найкращим скринінговим тестом на анеуплоїдії. Проте, як і при впровадженні інших нових генетичних досліджень, існує безліч етичних питань, що потребують вивчення.

З огляду на можливість точного визначення статі плода на ранніх термінах вагітності значне занепокоєння викликає можливий «селективний аборт» за статтю, що є надзвичайно суперечливим з етичного погляду [61].

У більшості країн через порівняно високу вартість НІПТ відсутнє фінансування з боку держави, тому може виникнути нерівність у доступі до обстеження [62].

Широка доступність дослідження може призвести до високого соціального тиску на жінок, які ухвалюють рішення народити дитину із синдромом Дауна або іншими синдромами, що можна виявити за допомогою НІПТ. Наслідком ефективного виявлення хромосомної патології за допомогою НІПТ та переривання вагітності після підтвердження діагнозу може стати народження меншої кількості осіб з інвалідністю, що посилить дискримінацію та стигматизацію таких осіб і може негативно вплинути на дослідження щодо розробки лікування зазначених станів [61, 62].

Особливості методу НІПТ, які необхідно враховувати для досягнення максимальної ефективності

- НІПТ – скринінгове дослідження і потребує підтвердження інвазивним методом.

Незважаючи на те що НІПТ має більшу чутливість та меншу кількість хибнопозитивних результатів порівняно з іншими скринінговими тестами, для підтвердження анеуплоїдії або іншої ХА у плода в разі позитивного результату необхідне проведення інвазивної діагностики.

- НІПТ – скринінговий метод виявлення ХА, а не ізольованих вроджених вад розвитку плода, тому він не виключає необхідності УЗД в I і II триместрах.

Відомо, що серед різновидів ВАР переважають (понад 60%) структурні вади розвитку різних органів невідомої етіології (не генетичного генезу). В дослідженні М. Feldkamp були отримані такі результати: із 5504 новонароджених зі значними аномаліями розвитку їх етіологію вдалося встановити у 20,2%. Серед них хромосомні й генні причини були у 94,4%, наслідки тератогенних ефектів – у 4,1% (переважно погано контрольований цукровий діабет), вплив багатоплідної вагітності – в 1,4%. У 79,8% етіологія вад розвитку була невідомою, із них у 88,2% були ізольовані аномалії структури органів. Сімейна історія схожих вад розвитку фіксувалася лише в 4,8% [62].

- Перед НІПТ на 10 тижні вагітності необхідно проводити УЗД.

Важливим клінічним аспектом, на якому наголошують професійні асоціації у своїх клінічних настановах, є доцільність УЗД перед НІПТ, якщо дослідження проводиться на 10 тижні. УЗД забезпечує інформацію про:

- те, що вагітність прогресує і відповідає терміну гестації (pregnancy viability);
- відсутність у плода грубих вад розвитку (наприклад, голопрозенцефалії, коли проведення НІПТ є недоцільним);
- кількість плодів і хоріальність, феномен зниклого близнюка.

- Незважаючи на високу специфічність НІПТ, існує дуже невелика частка хибнопозитивних результатів, яка може бути пов'язана з плацентарним чи материнським мозаїцизмом, феноменом зниклого близнюка та іншими факторами.

Однією з причин невідповідності позитивних результатів НІПТ нормальному хромосомному набору плода при амніоцентезі може бути обмежений плацентарний мозаїцизм. Хоча клітини плаценти та плода походять від однієї яйцеклітини і сперматозоїда й відповідно повинні мати однаковий набір хромосом, у 1–2% можливий плацентарний мозаїцизм, коли хромосомний набір плацентарних клітин відрізняється від клітин плода. Дві клітинні лінії можуть утворитися після стадії морули в ембріональному періоді.

Іншою причиною хибнопозитивного результату може бути феномен зниклого близнюка, якщо дослідження проводилося невдовзі після загибелі близнюка.

Анеуплоїдії статевих хромосом у матері, такі як мозаїчний синдром Шерешевського – Тернера (45,X/46,XX) або трисомія за Х-хромосомою (47,XXX), можуть призвести до хибнопозитивного результату НІПТ [64]. Хибнопозитивна відповідь також може бути результатом недіагностованого неопластичного процесу в матері [65].

Є повідомлення про неправильне визначення статі плода в разі, якщо жінці проводили трансплантацію органів або

ВАГІТНІСТЬ І ПОЛОГИ

переливання крові від донора чоловічої статі протягом останніх 4 тижнів [41].

• **Неможливість проведення дослідження через низьку фракцію фетальної ДНК – проблема подолана лідерами технологій Illumina.**

Проблема неможливості проведення дослідження через низьку фракцію фетальної ДНК або НІПТ без відповіді (no call result) часто згадується в дослідженнях. До причин цього явища відносять: проведення дослідження раніше від рекомендованого терміну, ожиріння матері, лікування вагітної низькомолекулярними гепаринами, наявність у плода ХА та інше [18, 32, 66]. Загалом показники невдач проведення НІПТ є найвищими в аналізах із застосуванням секвенування на основі однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) (6,4%) та найнижчими у платформах із використанням повного геномного секвенування (1,6%) [32]. Для обрання подальшої тактики після отримання результатів без відповіді необхідно врахувати потенційні ризики низької фракції плода та індивідуальний ризик анеуплоїдії. Можливі варіанти включають повторний НІПТ на більшому терміні вагітності, проведення іншого скринінгового тесту, детальне УЗД для оцінки маркерів хромосомної патології плода або інвазивну діагностику [32]. Слід зазначити, що постійне вдосконалення методик НІПТ у поєднанні з дотриманням термінів проведення дослідження дозволяє сьогодні знизити до мінімуму частоту НІПТ без відповіді.

Технологія секвенування на парному кінці (Illumina Inc.) допомагає визначити розмір фрагментів ДНК. Оскільки фетальна ДНК коротша за материнську, це дозволяє оцінити фетальну фракцію. Деякі технології НІПТ застосовують фіксувану граничну межу фетальної фракції (~4%), нижче від якої результат отримати неможливо (no call result). НІПТ від Illumina використовує «комбінований поріг» – окрім рівня фетальної фракції, також враховується глибина покриття (кількість «зчи-

тувань» певної ділянки ДНК), що дозволяє отримати достовірні результати навіть при низькій фетальній фракції та відповідно зменшити кількість результатів без відповіді [37].

• **Особливості НІПТ при багатоплідній вагітності.**

Обстеження вагітних двійнею є актуальним, оскільки частота таких вагітностей збільшилася порівняно з природними показниками у 1,5 раза завдяки репродуктивним технологіям і пролонгації репродуктивного періоду [67]. На сьогодні достатньо доказів високої чутливості, низької частоти хибнопозитивних результатів та високої предиктивної цінності для рекомендацій щодо проведення НІПТ при двоплідній вагітності [49].

• **Всі зазначені вище особливості мають бути обговорені з вагітною та її родиною під час пре- і післятестового консультування для отримання максимальної користі від заходів ПС.**

ВИСНОВКИ

1. НІПТ – скринінговий тест, найвища точність якого для виявлення поширених анеуплоїдій доведена великою кількістю досліджень і визнана провідними професійними товариствами акушерів-гінекологів, генетиків, фахівців із медицини плода.

2. НІПТ є складовою комплексу обстежень ПС, які включають також виявлення структурних вад розвитку і патології вагітності.

3. Окрім поширених трисомій, НІПТ надає можливість виявлення більш рідкісних, але клінічно важливих ХА, що асоціюються з перериванням вагітності, мертвонародженням, вадами розвитку та затримкою розвитку плода.

4. Аби вагітна отримала максимальну користь від НІПТ, важливо провести пре- і післятестове консультування з роз'ясненням можливостей і обмежень методу загалом і в конкретній клінічній ситуації.

МЛ «ДІЛА» – повний спектр можливостей пренатального скринінгу

Дослідження	Результати (Київ/регіони), днів
НІПТ	
Пренатальний неінвазивний скринінг (НИПТ) базовий (трисомії T21, T18, T13, за бажанням – анеуплоїдії статевих хромосом та стать дитини)	11/12,5
Пренатальний неінвазивний скринінг (НИПТ) розширений (трисомії T21, T18, T13, за бажанням – анеуплоїдії статевих хромосом та стать дитини, аутомні анеуплоїдії, хромосомний дисбаланс понад 7 Mb)	
Комбінований скринінг	
Пренатальний скринінг I триместру вагітності, схвалений FMF	1/2,5
Пренатальний скринінг I триместру, PAPP-A, ХГЛ, комірцевий простір	1/2,5
Пренатальний скринінг II триместру, α-фетопротейн, ХГЛ, естріол некон'югований	1/2,5
Інвазивна діагностика	
Каріотипування та FISH, 8 хромосом: 13, 15, 16, 18, 21, 22, X і Y (матеріал – ворсини хоріону вагітності, що розвивається)	5(4)/6,5
Каріотипування та FISH, 8 хромосом: 13, 15, 16, 18, 21, 22, X і Y (матеріал – амніотична рідина)	15(4)/16,5

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention. Birth defects surveillance: a manual for programme managers (2020).

2. Ajaio, A.E., Adeoye, I.A. "Prevalence, risk factors and outcome of congenital anomalies among neonatal admissions in OGBOMOSO, Nigeria." *BMC Pediatr* 19.1 (2019). DOI: 10.1186/S12887-019-1471-1

3. Ahmed, A. "Assessment of Risk Factors for Fetal Congenital Anomalies among Pregnant Women at Cairo University Hospitals." *J Am Sci* 7.11 (2011).

4. Cuckle, H., Maymon, R. "Development of prenatal screening – A historical overview." *Semin Perinatol* 40.1 (2016): 12–22. DOI: 10.1053/j.semper.2015.11.003

5. Corseolo, G., Giuffrè, M. "Congenital malformations." *J Matern Fetal Neonatal Med* 25.1 (2012): 25–39. DOI: 10.3109/14767058.2012.664943

6. Touffaily, M.N., Westgate, M.H., Lin, A.E., Holmes, L.B. "Causes of Congenital Malformations." *Birth Defects Res* 110.2 (2018): 87–91. DOI: 10.1002/bdr2.1105

7. Henderson, J.T., Thompson, J.H., Burda, B.U., et al. Screening for Preeclampsia. A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 148. Rockville (MD). Agency for Healthcare Research and Quality (US) (2017).

8. Gueyby, P., Bujold, E. "Early Detection and Prevention of Intrauterine Growth Restriction and Its Consequences." *JAMA Pediatr* 174.8 (2020): 749–50. DOI: 10.1001/JAMAPEDIATRICS.2020.1106

9. Leite, D.F.B., Cecatti, J.G. "Fetal Growth Restriction Prediction: How to Move beyond." *Sci World J* 2019 (2019). DOI: 10.1155/2019/1519048

10. Glover, A.V., Manuck, T.A. "Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review." *Semin Fetal Neonatal Med* 23.2 (2018): 126–32. DOI: 10.1016/J.SINY.2017.11.007

11. Straus, S.E., Glasziou, P., Richardson, W.S., Haynes, R.B. Evidence-based medicine E-book: How to practice and teach EBM. Elsevier Health Sciences (2018).

12. Trevelyan, R. "Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Plabilities, and Pitfalls in Research and Practice." *Front Public Heal* (2017). DOI: 10.3389/FPUBH.2017.00307

13. Wald, N.J. "Guidance on terminology." *JMS* 15.1 (2008): 50. DOI: 10.1258/JMS.2008.008G0T

14. Hassold, T., et al. "Human aneuploidy: Incidence, origin and etiology." *Environmental and Molecular Mutagenesis* 28.3 (1996): 167–75. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2280(1996)28:3<167::AID-EM2>3.0.CO;2-B

15. Jobanputra, V., Roy, K.K., Kiplani, A., Kucheria, K. "Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in women with high risk pregnancies." *Indian J Med Res* 114 (2001): 148–55.

16. Bonomi, M., et al. "Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism." *Journal of Endocrinological Investigation* 40.2 (2017): 123–34. DOI: 10.1007/s40618-016-0541-6

17. Roberts, A.J., Fechner, P.Y. "Description of Turner Syndrome." In: *Turner Syndrome*. Springer International Publishing (2020).

18. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. "Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226." *Obstet Gynecol* 136.4 (2020): 48–69. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004084

19. Antonarakis, S.E., et al. "Down syndrome." *Nat Rev Dis Prim* 6.1 (2020): 1–20. DOI: 10.1038/s41572-019-0143-7

20. Nussbaum, R., McInnes, R.R., Willard, H.F. Thompson & Thompson genetics in medicine e-book. Elsevier Health Sciences (2015).

21. Flowers, N.J., et al. "Genome-wide noninvasive prenatal screening for carriers of balanced reciprocal translocations." *Genet Med* 22.12 (2020): 1944–55. DOI: 10.1038/s41436-020-0930-2

22. Wright, D., Syngelaki, A., Bradbury, I., et al. "First-Trimester Screening for Trisomies 21, 18 and 13 by Ultrasound and Biochemical Testing." *Fetal Diagn Ther* 35.2 (2014): 118–26. DOI: 10.1159/000357430

23. Nicolaidis, K.H. "Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks." *Prenatal diagnosis* 31.1 (2011): 7–15. DOI: 10.1002/PD.2637

24. Kagan, K.O., Staboulidou, I., Cruz, J., et al. "Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing." *Ultrasound Obstet Gynecol* 36.5 (2010): 542–7. DOI: 10.1002/UOG.7663

25. Santorum, M., Wright, D., Syngelaki, A., et al. "Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 49.6 (2017): 714–20. DOI: 10.1002/UOG.17283

26. Allred, S.K., et al. "First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening." *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2017). DOI: 10.1002/14651858.CD012600

27. Bischoff, F.Z., Lewis, D.E., Simpson, J.L. "Cell-free fetal DNA in maternal blood: kinetics, source and structure." *Hum Reprod Update* 11.1 (2005): 59–67. DOI: 10.1093/HUMUPD/DMH053

28. Yan, Y.Y., Guo, Q.R., Wang, F.H., et al. "Cell-Free DNA: Biology and Potential Application in Cancer." *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 9 (2021): 192. DOI: 10.3389/fcell.2021.639233

29. Brevigliani, G., D'Aversa, E., Finotti, A., Borgatti, M. "Non-invasive prenatal testing using fetal DNA." *Molecular diagnosis & therapy* 23.2 (2019): 291–9. DOI: 10.1007/s40291-019-00385-2

30. Masuzaki, H. Fetal Morph Functional Diagnosis (2021).

31. Renga, B. "Noninvasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidy using cell free fetal DNA." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 225 (2018): 5–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.033

32. Skrzypek, H., Hui, L. "Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders." *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 42 (2017): 26–38.

33. Carbone L., et al. "Non-invasive prenatal testing: Current perspectives and future challenges." *Genes (Basel)* 12.1 (2021): 1–12. DOI: 10.3390/genes12010015

34. Gil, M.M., Accurti, V., Santacruz, B., et al. "Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 50.3 (2017): 302–14. DOI: 10.1002/uog.17484

35. Norton, M.E., et al. "Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy." *The New England Journal of Medicine* 372.17 (2015): 1589–97. DOI: 10.1056/NEJMOA1407349

36. Pergament, E., et al. "Single-Nucleotide Polymorphism-Based Noninvasive Prenatal Screening in a High-Risk and Low-Risk Cohort." *Obstet Gynecol* 124.201 (2014): 210. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000363

37. Pertile, M.D., et al. "Performance of a Paired-End Sequencing-Based Noninvasive Prenatal Screening Test in the Detection of Genome-Wide Fetal Chromosomal Anomalies." *Clin Chem* 67.9 (2021): 1210–19. DOI: 10.1093/CLINCHEM/HVAB067

38. La Verde, M., et al. "Performance of cell-free DNA sequencing-based non-invasive prenatal testing: experience on 36,456 singleton and multiple pregnancies." *BMC Med Genomics* 14.1 (2021): 1–11. DOI: 10.1186/s12920-021-00941-y

39. Eiben, B., et al. "Clinical experience with noninvasive prenatal testing in Germany: Analysis of over 500 high-risk cases for trisomy 21, 18, 13 and monosomy X." *Obstet Gynecol Reports* 5.1 (2021): 1–7. DOI: 10.15761/ogr.1000157

40. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. "SMFM Statement: Clarification of recommendations regarding cell-free DNA aneuploidy screening." *Am J Obstet Gynecol* 213.6 (2015): 753–4. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.077

41. Gregg, A.R., et al. "Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics." *Genet Med* 18.10 (2016): 1056–65. DOI: 10.1038/gim.2016.97

42. Capriglione, S., et al. "First trimester screening for aneuploidy: may combined test and fetal DNA work together?" *J Matern Neonatal Med* 2020 (2020). DOI: 10.1080/14767058.2020.1849102

43. Cotarelo-Pérez, C., et al. "A contingent model for cell-free DNA testing to detect fetal aneuploidy after first trimester combined screening." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* 1 (2019): 100002. DOI: 10.1016/j.EUROX.2019.100002

44. Kagan, K.O., Wright, D., Nicolaidis, K.H. "First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing." *Ultrasound Obstet Gynecol* 45.1 (2015): 42–7. DOI: 10.1002/UOG.14691

45. Torres Aguilar, M.R., et al. "Contingent prenatal screening for frequent aneuploidies with cell-free fetal DNA analysis." *Taiwan J Obstet Gynecol* 60.4 (2021): 745–51. DOI: 10.1016/J.TJOG.2021.05.028

46. Gil, M.M., Revello, R., Poon, L.C., et al. "Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 47.1 (2016): 45–52. DOI: 10.1002/uog.15783

47. Palka, C., et al. "Non-invasive prenatal screening: A 20-year experience in Italy." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* 3 (2019): 100050. DOI: 10.1016/j.EUROX.2019.100050

48. Lee, J.Y., et al. "Clinical Practice Guidelines for Prenatal Aneuploidy Screening and Diagnostic Testing from Korean Society of Maternal-Fetal Medicine: (2) Invasive Diagnostic Testing for Fetal Chromosomal Abnormalities." *J Korean Med Sci* 36.4 (2021): 1–18. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e26

49. Palomaki, G.E., et al. "International Society for Prenatal Diagnosis Position Statement: cell free (cf) DNA screening for Down syndrome in multiple pregnancies." *Prenat Diagn* (2020). DOI: 10.1002/pd.5832

50. Rieder, W., White, S., McGillivray, G., Hui, L. "Contemporary prenatal aneuploidy screening practice in Australia: Frequently asked questions in the cell-free DNA era." *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 58.4 (2018): 397–403. DOI: 10.1111/ajo.12834

51. Kozłowski, P., et al. "DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures." *Ultraschall der Medizin* 40.2 (2018): 176–92. DOI: 10.1055/a-0631-8898

52. Audibert, F., et al. "No. 348-Joint SOGC-CCMG Guideline: Update on Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, Fetal Anomalies, and Adverse Pregnancy Outcomes." *J Obstet Gynaecol (Canada)* 39.9 (2017): 805–17. DOI: 10.1016/j.jogcc.2017.01.032

53. Sieroszewski, P., et al. "Cell-free fetal DNA testing in prenatal diagnosis: Recommendations of the Polish Gynecological Society and the Polish Human Genetics Society." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 214 (2017): 190–1. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.009

54. Belgium Society of Human Genetics prenatal working group. Belgian Guidelines for managing incidental findings detected by NIPT. Available from: [https://www.college-genetics.be/nl/voor-de-professionele/good-practice-et-richtlijnen-voor-beroeepsbeoefenaars/richtlijnen.html], last accessed Sep 17, 2021.

55. Salomon, L.J., et al. "ISUOG updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice." *Ultrasound Obstet Gynecol* 49.6 (2017): 815–6. DOI: 10.1002/UOG.17483

56. Benn, P., et al. "Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis." *Prenat Diagn* 35.8 (2015): 725–34. DOI: 10.1002/pd.4608

57. Gadsbell, K., et al. "Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: A graphical presentation." *Acta Obstet Gynecol Scand* 99.6 (2020): 722–30. DOI: 10.1111/aogs.13841

58. K. Van Den Bogert et al. "Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening." *Genet. Med.*, vol. 23, no. 6, pp. 1137–1142, 2021, doi: 10.1038/s41436-021-01101-4

59. Scott, F., Bonifacio, M., Sandow, R., et al. "Rare autosomal trisomies: Important and not so rare." *Ultrasound Med Biol* 45 (2019): 57–58. DOI: 10.1016/J.ULTRASMEDBIO.2019.07.436

60. Olenev, A.S., et al. "Adoption of a non-invasive prenatal test (NIPT) in prenatal screening in Moscow: first results." *Russian Open Medical Journal* 10.1 (2021): 110.

61. Zaami, S., Orrico, A., Signore, F., et al. "Ethical, Legal and Social Issues (ELSI) Associated with Non-Invasive Prenatal Testing: Reflections on the Evolution of Prenatal Diagnosis and Procreative Choices." *Genes* 12.2 (2021): 204. DOI: 10.3390/GENES12020204

62. Cernat, A., De Freitas, C., Majid, U., et al. "Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): a systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences." *BMC pregnancy and childbirth* 19.1 (2019): 1–5.

63. Feldkamp, M.L., Carey, J.C., Byrne, J.L.B., et al. "Etiology and clinical presentation of birth defects: Population based study." *BMJ* 357 (2017): 1–8. DOI: 10.1136/bmj.j2249

64. Goldwaser, T., Klugman, S. "Cell-free DNA for the detection of fetal aneuploidy." *Fertil Steril* 109.2 (2018): 195–200. DOI: 10.1016/J.FERTNSTERT.2017.12.019

65. Lannoo, L., Lenaerts, L., Van Den Bogert, K., et al. "Non-invasive prenatal testing suggesting a maternal malignancy: What do we tell the prospective parents in Belgium?" *Prenat Diagn* (2021). DOI: 10.1002/PD.6031

66. Grömminger, S., et al. "The influence of low molecular weight heparin medication on plasma DNA in pregnant women." *Prenat Diagn* 35.11 (2015): 1155–7. DOI: 10.1002/PD.4668

67. Monden, C., Pison, G., Smits, J. "Twin Peaks: more twinning in humans than ever before." *Hum Reprod* 36.6 (2021): 1666–73. DOI: 10.1093/HUMREP/DEAB029

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОМОСОМНИХ АНОМАЛІЙ: ЩО ЗМІНИЛОСЯ З ПОВ'ЯВОЮ НЕІНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ТЕСТУ (НИПТ)?

Огляд літератури

О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
В.С. Черевашко, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», Спеціалізований медико-генетичний центр Національної дитячої спеціалізованої лікарні МОЗ України «ОХМАТДИТ», м. Київ
Д.А. Мартинова, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
Г.І. Іщенко, к. мед. н., науковий співробітник відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
О.І. Максін, керівник обласного центру антенатальної охорони плоду та медичної генетики, Чернівецький обласний медичний діагностичний центр, м. Чернівці
С.О. Книгницька, КНП ММР «Пологовий будинок № 3», жіноча консультація № 3, м. Миколаїв

Огляд систематизує наукові дані щодо можливостей і обмежень комбінованого пренатального скринінгу для виявлення поширених хромосомних аномалій (ХА) в І триместрі вагітності, а також інноваційної технології – неінвазивного пренатального тесту (НИПТ) на основі вільної фракції фетальної ДНК. Зроблено огляд актуальних клінічних настанов щодо місця НИПТ у моделях пренатального скринінгу, досвіду різних країн з імплементації НИПТ у національних програмах пренатального скринінгу ХА. Також проведено синтез доказових даних та експертних думок щодо контрверсійних питань доцільності використання розширених можливостей НИПТ (поза виявленням поширених анеуплоїдій – трисомії 21, 18, 13), огляд актуальних даних щодо можливостей та обмежень різних методик НИПТ.

Незважаючи на загальне підвищення чутливості пренатального скринінгу на ХА за рахунок комбінації клінічних, біохімічних і ультразвукових показників, його основним недоліком залишається недостатня специфічність (частота хибноположитивних результатів – 5%). Одним зі способів покращення ефективності пренатального скринінгу на ХА є дослідження вільної фракції фетальної ДНК (НИПТ). Відповідно до метааналізу 2017 р., чутливість НИПТ становить понад 99% для трисомії 21, 98% для трисомії 18 та 99% для трисомії 13 зі специфічністю понад 99%. Така висока ефективність була підтверджена і в подальших дослідженнях. Отже, НИПТ натепер є найкращим скринінговим тестом на найпоширеніші трисомії – синдром Дауна (трисомія 21), синдром Едвардса (трисомія 18) та синдром Патау (трисомія 13). НИПТ може використовуватися як перша лінія пренатального обстеження або як друга після комбінованого скринінгу.

Починаючи з 2015 р. НИПТ включають до клінічних настанов міжнародних і національних професійних товариств. Загальним для 11 розглянутих у статті настанов є визнання НИПТ важливим інструментом покращення ефективності пренатального виявлення ХА, інформація про який має бути надана всім вагітним.

Аби вагітна отримала максимальну користь від НИПТ, важливим є проведення пре- і післятестового консультування з роз'ясненням можливостей та обмежень методу загалом і в конкретній клінічній ситуації.

Ключові слова: позаклітинна фракція ДНК плода (cffDNA), комбінований скринінг першого триместру, інвазивна діагностика, анеуплоїдія, хромосомні аномалії, трисомія 21, 13, 18, масове паралельне секвенування.

PERFORMANCE CAPABILITIES OF PRENATAL DIAGNOSIS OF CHROMOSOMAL ANOMALIES: WHAT CHANGED WITH THE INTRODUCTION OF NON-INVASIVE PRENATAL TEST (NIPT)?

Literature review

O.A. Burka, PhD, associate professor at the Obstetrics and Gynaecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University, scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv
V.S. Cherevashko, scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Specialized medical and genetic center of the National Children's Specialized Hospital "OKHMATDYT" of the MoH of Ukraine, Kyiv
D.A. Martynova, scientific consultant of "DILA" Medical Laboratory, Kyiv
G.I. Ishchenko, PhD, researcher, Department of Prevention and Treatment of Pus-inflammatory Diseases in Obstetrics, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv
O.I. Maksian, head of the Regional center of Antenatal Care of the Fetus and Medical Genetics, Chernivtsi Regional Medical Diagnostic Center, Chernivtsi
S.O. Knyhnytska, municipal non-profit enterprise "Maternity Hospital No. 3", Mykolaiv

This review systematizes scientific data on the possibilities and limitations of combined prenatal screening for detecting common chromosomal abnormalities (CA) in the first trimester of pregnancy, as well as an innovative technology – non-invasive prenatal test (NIPT) based on free fetal DNA fraction. A review of current clinical guidelines on the place of NIPT in models of prenatal screening, the experience of various countries on the implementation of NIPT in national programs for prenatal screening of CA was carried out. Also, a synthesis of evidence and expert opinions on the controversial issues of the feasibility of using the extended options of NIPT (beyond the identification of common aneuploidies as trisomy 21, 13, 18) was carried out, a review of current data on the possibilities and limitations of various NIPT techniques was carried out.

Despite the general increase in the sensitivity of prenatal screening for CA due to the combination of clinical, biochemical and ultrasound indicators, its main disadvantage is insufficient specificity (the frequency of false positive results of 5%). One of the ways to increase the effectiveness of prenatal screening for CA is the study of free fraction of fetal DNA (NIPT). According to a 2017 meta-analysis, the sensitivity of NIPT is more than 99% for trisomy 21, 98% for trisomy 18, and 99% for trisomy 13 with a specificity of 99%. This high efficacy has been confirmed in subsequent studies, making NIPT the best screening test for the most common trisomies – Down syndrome (trisomy 21), Edwards syndrome (trisomy 18) and Patau syndrome (trisomy 13). NIPT can be used as the first line of prenatal screening or as a second line after combined first trimester screening.

Since 2015, NIPT has been included in the clinical guidelines of international and national professional societies. Common to the 11 reviewed documents is the recognition of NIPT as an important tool for increasing the efficiency of prenatal detection of CA, information about which should be provided to all pregnant women.

In order for the pregnant woman to receive the maximum benefit from NIPT, pre- and post-test counseling with an explanation of the possibilities and limitations of the method in general and in the given clinical situation is crucial.

Keywords: cell-free fetal DNA fraction (cffDNA), combined first trimester screening, invasive diagnostics, aneuploidy, chromosomal anomalies, trisomy 21, 13, 18, massively parallel sequencing.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ: ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ С ПЯВЛЕНИЕМ НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ТЕСТА (НИПТ)?

Обзор литературы

О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, научный консультант медицинской лаборатории «ДІЛА», г. Киев
В.С. Черевашко, научный консультант медицинской лаборатории «ДІЛА», Специализированный медико-генетический центр Национальной детской специализированной больницы МЗ Украины «ОХМАТДЕТ», г. Киев
Д.А. Мартынова, научный консультант медицинской лаборатории «ДІЛА», г. Киев
А.И. Ищенко, к. мед. н., научный сотрудник отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
О.И. Максина, руководитель областного центра антенатальной охраны плода и медицинской генетики, Черновицкий областной медицинский диагностический центр, г. Черновцы
С.А. Книгницкая, КНП НГС «Родильный дом № 3», женская консультация № 3, г. Николаев

Данный обзор систематизирует научные данные о возможностях и ограничениях комбинированного пренатального скрининга для выявления распространенных хромосомных аномалий (ХА) в I триместре беременности, а также инновационной технологии – неинвазивного пренатального теста (НИПТ) на основе свободной фракции фетальной ДНК. Проведен обзор актуальных клинических руководств о месте НИПТ в моделях пренатального скрининга, опыта различных стран по имплементации НИПТ в национальные программы пренатального скрининга ХА. Также проведен синтез доказательных данных и экспертных мнений по контрверсионным вопросам использования расширенных возможностей НИПТ (вне выявления распространенных анеуплоидий – трисомии 21, 18, 13), обзор актуальных данных о возможностях и ограничениях различных методик НИПТ.

Несмотря на общее повышение чувствительности пренатального скрининга на ХА за счет комбинации клинических, биохимических и ультразвуковых показателей, его основным недостатком остается недостаточная специфичность (частота ложноположительных результатов – 5%). Одним из способов повышения эффективности пренатального скрининга на ХА является исследование свободной фракции фетальной ДНК (НИПТ). Согласно метаанализу 2017 г., чувствительность НИПТ составляет более 99% для трисомии 21, 98% для трисомии 18 и 99% для трисомии 13 со специфичностью 99%. Такая высокая эффективность была подтверждена и в последующих исследованиях. Таким образом, НИПТ на сегодняшний день является лучшим скрининговым тестом на самые распространенные трисомии – синдром Дауна (трисомия 21), синдром Эдвардса (трисомия 18) и синдром Патау (трисомия 13). НИПТ может использоваться как первая линия пренатального обследования или как вторая после комбинированного скрининга.

Начиная с 2015 г. НИПТ включается в клинические руководства международных и национальных профессиональных обществ. Общим для 11 рассмотренных в статье документов является признание НИПТ важным инструментом повышения эффективности пренатального выявления ХА, информация о котором должна быть предоставлена всем беременным.

Для того чтобы беременная получила максимальную пользу от НИПТ, важно провести пре- и послетестовое консультирование с разъяснением возможностей и ограничений метода в целом и в конкретной клинической ситуации.

Ключевые слова: внеклеточная фракция ДНК плода (cffDNA), комбинированный скрининг первого триместра, инвазивная диагностика, анеуплоидия, хромосомные аномалии, трисомия 21, 13, 18, массовое параллельное секвенирование.