

© ДУДАРЕВА Ю.А., АРУТЮНЯН М.М., ШИПИЛОВА А.А.

УДК 618.33-007

DOI: 10.20333/25000136-2024-3-77-82

## Неинвазивные пренатальные методики в диагностике хромосомных aberrаций у плода: оценка информативности и эффективности

Ю.А. Дударева<sup>1</sup>, М.М. Арутюнян<sup>1</sup>, А.А. Шипилов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация

<sup>2</sup>Алтайский краевой клинический перинатальный центр, Барнаул 656045, Российская Федерация

**Цель исследования.** Оценить эффективность и результативность неинвазивных методик в пренатальной диагностике хромосомных aberrаций у плода.

**Материал и методы.** Обследованы 84 женщины, основную группу составили женщины с выявленными хромосомными aberrациями (ХА) у плода (n=29), в группу сравнения вошли 25 женщин с сочетанной патологией: врожденные пороки развития плода и хромосомные aberrации (n=25), контрольная группа - пациентки, у которых, согласно результатам пренатальной диагностики, патологии плода не выявлено и они родили живых, здоровых новорожденных (n=30).

**Результаты.** По результатам проведенного исследования эффективность неинвазивных методов оценки степени риска хромосомной патологии плода в I триместре выявил, что общепринятый биохимический пренатальный скрининг показал свою результативность у женщин основной группы лишь в 20,7 %, изолированные УЗ маркеры - 4,0 %, при наличии УЗ маркеров хромосомной патологии в сочетании с биохимическим пренатальным скринингом позволяет выявить ХП плода в 63,2 % случаев при проведении инвазивной пренатальной диагностики. При сочетанной патологии (ВПР и ХА) высокий риск по программе "Astraia" подтвержден результатами ИПД 92,0 %. В 90,9 % случаев (10 женщин) положительные результаты, полученные методом НИПТ, были подтверждены результатами инвазивной пренатальной диагностики.

**Заключение.** Улучшение и определение алгоритмов пренатальной диагностики имеет огромное медико-социальное значение для общества.

**Ключевые слова:** пренатальная диагностика, хромосомные aberrации у плода, врожденные пороки развития, беременность, оценка риска хромосомной патологии плода.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Дударева ЮА, Арутюнян ММ, Шипилов АА. Неинвазивные пренатальные методики в диагностике хромосомных aberrаций у плода: оценка информативности и эффективности. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(3):77-82. DOI: 10.20333/25000136-2024-3-77-82

## Non-invasive prenatal techniques in diagnosis of chromosomal aberrations in the foetus: assessment of informativeness and efficacy

Yu. A. Dudareva<sup>1</sup>, M.M. Arutyunyan<sup>1</sup>, A.A. Shipilov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation

<sup>2</sup>Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul 656045, Russian Federation

**The aim of the research.** To evaluate the effectiveness and efficacy of non-invasive techniques in the prenatal diagnosis of chromosomal aberrations in the foetus.

**Material and Methods.** A total of 84 women were examined, the main group included women with identified chromosomal aberrations (CA) in the foetus (n=29), the comparison group included 25 women with concomitant pathology: congenital malformations of the foetus and chromosomal aberrations (n=25), the control group included patients, in whom no foetal pathology was detected according to the results of prenatal diagnosis and they gave birth to live, healthy new-borns (n=30).

**Results.** According to the results of the study, the efficacy of non-invasive methods for assessing the degree of risk of chromosomal pathology in the foetus in the first trimester has revealed that conventional biochemical prenatal screening showed its effectiveness in women of the main group in only 20.7%, isolated ultrasound markers in 4.0%; in the presence of ultrasound markers chromosomal pathology in combination with biochemical prenatal screening makes it possible to detect foetal CP in 63.2% of cases using invasive prenatal diagnosis. In case of combined pathology (CM and CA), a high risk according to the "Astraia" program is confirmed by the results of IPD 92.0%. In 90.9% of cases (10 women), positive results obtained by the NIPD method were confirmed by the results of invasive prenatal diagnosis.

**Conclusion.** Improving and defining prenatal diagnostic algorithms is of great medical and social importance for the society.

**Key words:** prenatal diagnosis, chromosomal aberrations in the foetus, congenital malformations, pregnancy, risk assessment of foetal chromosomal pathology.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Dudareva YuA, Arutyunyan MM, Shipilov AA. Non-invasive prenatal techniques in diagnosis of chromosomal aberrations in the foetus: assessment of informativeness and efficacy. *Siberian Medical Review.* 2024;(3):77-82. DOI: 10.20333/25000136-2024-3-77-82

## Введение

Пренатальная диагностика хромосомных нарушений у плода остается актуальной медико – социальной проблемой [1, 2, 3]. Особенно важным является адекватная организация проведения пренатального скрининга в регионах в рамках одной из ключевых задач акушерско- гинекологической службы: антенатальной охраны плода [4]. Спорадический характер возникновения хромосомных aberrаций у плода требует проведение массового скрининга данной патологии среди всех беременных женщин [2, 3, 4]. На сегодняшний день в России среди неинвазивных методов тестирования регламентирован комбинированный первый пренатальный скрининг [4]. Согласно имеющим данным первого комбинированного пренатального скрининга, который в настоящее время достаточно успешно применяется, вместе с тем количество «ложноотрицательных» результатов (при низком риске - рождение ребенка с ХА) продолжает увеличиваться. В связи с этим продолжается поиск других, более эффективных, безопасных методик, которые можно было бы включить в скрининговые программы пренатального выявления ХА [5, 6]. Одним из перспективных методов является использование бесклеточной ДНК плода (cffDNA), которое также называют неинвазивным пренатальным тестированием (NIPT) [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. Особенно важным вопросом пренатальной диагностики является сочетанная патология, при этом требуется более четко определить целесообразность инвазивной диагностики при наличии структурных аномалий у плода [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25].

Цель исследования: оценить эффективность и результативность неинвазивных методик в пренатальной диагностике хромосомных aberrаций у плода.

## Материал и методы

Проведено ретроспективное сравнительное исследование на основании анализа данных медицинской документации центра антенатальной охраны плода КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (г. Барнаул) за период 2022-2023 гг.

В исследование вошли 84 женщины, основную группу составили женщины с выявленными хромосомными aberrациями (ХА) у плода (n= 29), в группу сравнения вошли 25 женщин с сочетанной патологией: врожденные пороки развития плода и хромосомные aberrации (n=25), в контрольную группу вошли пациентки, у которых, согласно результатам пренатальной диагностики, патологии плода не выявлено, и они родили живых здоровых новорожденных (n= 30).

Критерии включения в основную группу: выявленная хромосомная патология у плода, отсутствие врожденных пороков развития у плода, одноплодная беременность, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии.

Критерии включения в группу сравнения: сочетание хромосомных aberrаций у плода и врожденных пороков развития, одноплодная беременность, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии.

Критерии исключения их сравниваемых групп: многоплодие, отказ от обследования.

В сравниваемых группах проведена оценка акушерско-гинекологического анамнеза, частоты экстрагенитальной патологии. В сопоставляемых группах различий по анализируемым параметрам не выявлено.

В рамках первого комбинированного риска, согласно приказа 1130н от 20.10.20 г.: проводилось «скрининговое УЗИ беременных в I триместре (диагностике нарушений развития плода), и забора образцов крови для определения материнских сывороточных маркеров (связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина (св.  $\beta$ -ед. ХГЧ))» и «посредством программного обеспечения осуществление комплексного расчета индивидуального риска рождения ребенка с ХА», который рассчитан на выявление женщин группы высокого риска по рождению плода с трисомией 21-й хромосомы (синдром Дауна), трисомии 18-й хромосомы (синдром Эдвардса), трисомии 13-й хромосомы (синдром Патау) [7].

Для анализа использовались сведения отчетов медико-генетического консультирования, индивидуальная карта беременной и родильницу №111/у, протоколы первого и второго ультразвукового скрининга, протоколы оценки индивидуального риска в рамках автоматизированной программы «Astraia», протоколы результатов неинвазивного теста пренатальной диагностики (НИПТ), протоколы результатов инвазивной пренатальной диагностики (биопсия ворсин хориона, кордоцентез).

В работе использованы современные статистические методы анализа. Для анализа качественных показателей использовалось абсолютное число и относительные процентные доли этих значений, для сравнения качественных показателей использовались таблицы сопряженности 2x2 (критерий хи-квадрат Пирсона, критерий Фишера или Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса на непрерывность). Среди методов описательной статистики для анализа количественных данных использовались медианы (Me) и квартили (Q25; Q75). При сравнительном анализе количественных данных использовался критерий Манна-Уитни. С целью сравнительного анализа вероятности события в одной группе по сравнению с другой проводился расчет отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал ОШ, если результат не включает единицу, то устанавливается статистическая значимость  $p < 0,05$ . При условии, что верхняя граница ДИ больше 1, а нижняя - меньше 1, делается вывод об отсутствии статистической значимости ( $p < 0,05$ ). Уровень статистической значимости для отвержения нулевых гипотез  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft office (Word 2007, Excel 2007), пакет прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA).

## Результаты и обсуждение

Анализ выявляемости хромосомной патологии плода методами пренатальной диагностики за по-

следние 10 лет в Алтайском крае показал, что каждый год это порядка 60-70 случаев (рис.).

Безусловно, самой частой патологией является трисомия 21 (Тр21, с-м Дауна), из всех случаев ИПД за последний 2022 год, Тр21 выявлена у 33 женщин, что составило 54,1%, Тр18 - у 8 (13,1 %) женщин, на остальные хромосомные aberrации (20 пациенток) приходится - 32,8 %. Достаточно интересно провести анализ информативности методов неинвазивной диагностики для определения показаний для инвазивных методов, при этом из всех случаев ИПД (411), преимущественно проводилась биопсия ворсин хориона 235 (61,6 %), при этом кордоцентез у 158 пациенток (38,4 %), что указывает на положительную

динамику обследования и выявления ХА в максимально ранние сроки.

Анализ, проведенный в сравниваемых группах, показал, что в основной группе пациентов (n=29) наиболее часто выявляемой оказалась Трисомия 21 (синдром Дауна), что составило 72,5 %, в группе сравнения, где сочетанная патология ВПР плода и ХА, данная ХА встречалась реже (ОШ 10,5; 95 % ДИ 2,9-37,5). При этом С-м Эдвардса (Тр18) несколько чаще встречался в группе сравнения в (ОШ 10,9; 95 % ДИ 1,2-96,1). Редкие формы ХА, например, трисомия 13, триплодии, а также моносомии (45X0) встречались чаще в группе с сочетанной патологией (ОШ 3,4; 95 % ДИ 1,1-10,8). Ниже в таблице указаны частотные характеристики признака (табл. 1).

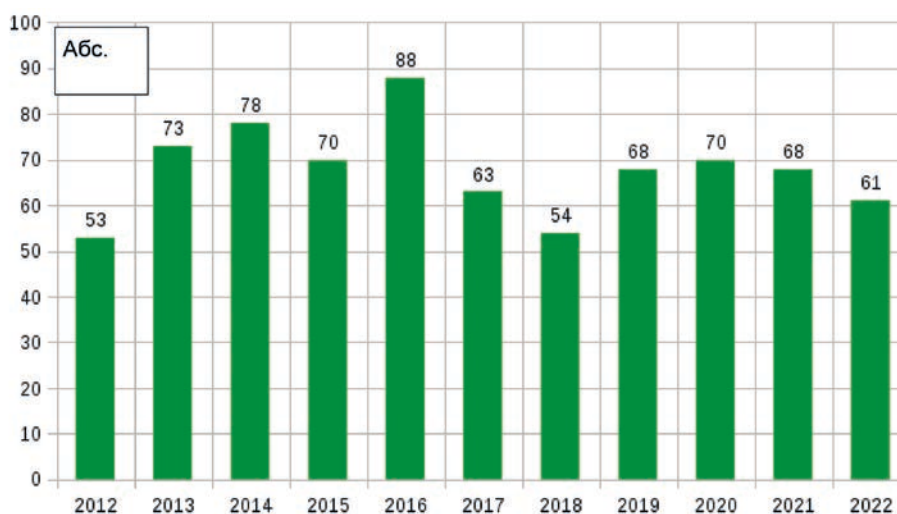


Рисунок. Выявляемость хромосомной патологии у плода методами инвазивной пренатальной диагностики с 2012 - 2022 гг.

Figure. Detection rate of chromosomal pathology in the fetus using methods of invasive prenatal diagnosis from 2012 to 2022.

Таблица 1

Частота случаев хромосомной патологии плода в сравниваемых группах.

Table 1

Frequency of cases of foetal chromosomal pathology in the compared groups.

Нозология	Основная группа (n=29)(1)		Группа сравнения (n=25) (2)		Контрольная группа (n= 30)(3)		P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub> P <sub>2-3</sub>
	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
Трисомия 21	21	72,4	5	20,0	0	0	0,001	0,001 0,067
Трисомия 18	1	3,4	7	28,0	0	0	0,023	0,945 0,045
Трисомия 13	2	6,9	1	4,0	0	0	0,967	0,999 0,986
Хромосомные aberrации по другим парам (+моносомии 45X0)	5	17,2	12	48,0	0	0	0,035	0,065 0,001

Примечание:

P<sub>1-2</sub> - уровень статистической значимости различий между основной группой и группой сравнения

P<sub>1-3</sub> - уровень статистической значимости различий между основной группой и контрольной группой

P<sub>2-3</sub> - уровень статистической значимости различий между группой сравнения и контрольной группой

Note:

p<sub>1-2</sub> - level of statistical significance of differences between the main group and the comparison group

p<sub>1-3</sub> - level of statistical significance of differences between the main group and the control group

p<sub>2-3</sub> - level of statistical significance of differences between the comparison group and the control group

Далее был проведен анализ результатов различных методов пренатального скрининга. Согласно существующим данным, к УЗ маркерам хромосомной патологии плода относятся толщина воротникового пространства, кровоток в венозном протоке, визуализация носовой кости и др. [8].

Исходя из результатов первого ультразвукового скрининга (табл. 2) следует, что у первых двух групп выявлено увеличение воротникового пространства более 95 перцентилей, причем данный показатель в большей степени практически в 2,0 раза превышал нормальные показатели у женщин с выявленной сочетанной патологией, в отличие от пациенток с изолированной ХПП ( $p=0,001$ ). Отсутствие визуализации носовой кости как пренатальный маркер ХПП более эффективен при изолированной ХПП ( $p=0,001$ ). Кровоток в венозном протоке был в равной мере изменен у трети женщин основной группы ( $p=0,046$ ). Дополнительные маркеры, в большей степени характерные для группы с сочетанной патологией по результатам второго УЗИ скрининга, к которым, как правило, относятся гиперэхогенный кишечник, кисты сосудистых сплетений, гиперэхогенный фокус в сердце плода, выявлены у 10 женщин (40,0 %;  $p=0,035$ ).

Также непосредственно высокой группой риска по хромосомным aberrациям у плода является наличие врожденных пороков развития. На основании проведенного анализа, установлено, что среди пациенток группы сочетанной патологии (ВПР и ХА) наиболее часто диагностированы следующие пороки развития: пороки сердечно-сосудистой системы 10 (40,0 %), множественные врожденные пороки развития 7 (28,0 %), пороки мочевыделительной системы 2 (8,0 %), пороки ЦНС 1 (4,0 %), лицевого скелета 1 (4,0 %) и другие локализации у 4 (16,0 %) пациенток.

В дальнейшем проведена оценка информативности неинвазивных методов обследования, таких как ультразвуковое исследование, результаты исследования биохимических маркеров (PAPP-A;  $\beta$ -ХГЧ), расчета индивидуального риска на программе "Astraia", созданной Фондом Медицины Плода (Fetal Medicine Foundation – FMF), результаты неинвазивного пренатального теста (НИПТ).

Анализ эффективности неинвазивных методов оценки степени риска хромосомной патологии плода в 1 триместре выявил, что общепринятый биохимический пренатальный скрининг показал свою результативность у 6 женщин основной группы (20,7 %), изолированные УЗ маркеры у 4 женщин (13,8 %), при наличии УЗ маркеров хромосомной патологии в сочетании с биохимическим пренатальным скринингом позволяет заподозрить изолированную ХП плода в 65,5 % (19) случаев при проведении инвазивной пренатальной диагностики. Среди подтвержденных случаев ХА у плода методами инвазивной пренатальной диагностики у всех пациенток, согласно расчетам "Astraia", выявлен высокий риск по программе расчета индивидуального риска. При сочетанной патологии (ВПР и ХА) высокий риск по программе "Astraia" подтвержден результатами ИПД 92,0 % (23 женщины). Сравнительный анализ вероятности выявления хромосомной патологии плода в случае высокого риска, согласно расчетам программы "Astraia", показала свою наибольшую эффективность при сочетанной патологии по сравнению с изолированной ХПП. Так, ОШ 6,1 (95% ДИ 1,1-10,8;  $p=0,020$ ) что, безусловно, требует поиска других неинвазивных информативных тестов, информативных при изолированной хромосомной патологии плода.

Таблица 2

**Маркеры хромосомной патологии плода по результатам первого и второго ультразвукового скрининга**

Table 2

**Markers of foetal chromosomal pathology based on the results of the first and second ultrasound screening**

УЗИ 1 скрининг	Основная группа (n=29)(1)	Группа сравнения (n=25) (2)	Контрольная группа (n= 30)(3)	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$ $P_{2-3}$
ТВП, (Ме (Q25; Q75)), мм	2,8 (1,9; 4,1)	5,4 (2,4;8,6)	1,8 (1,1; 2,8)	0,001	0,001 0,001
Реверсный кровоток в венозном протоке (Абс/%):	8 (27,6 %)	7 (28,0 %)	0 (0 %)	0,983	0,046 0,035
Визуализация костей носа отсутствует/длина костей носа менее 5 перцентилей	12 (41,4 %)	6(24,0 %)	0 (0 %)	0,001	0,001 0,016
Дополнительные маркеры хромосомной патологии (по результатам УЗИ 11 скрининга)	8(27,6 %)	10 (40,0 %)	2(6,7 %)	0,035	0,045 0,001

**Примечание:**

$p_{1-2}$  уровень статистической значимости различий между основной группой и группой сравнения.

$p_{1-3}$  уровень статистической значимости различий между основной группой и контрольной группой.

$p_{2-3}$  уровень статистической значимости различий между группой сравнения и контрольной группой.

**Note:**

$p_{1-2}$  level of statistical significance of differences between the main group and the comparison group.

$p_{1-3}$  level of statistical significance of differences between the main group and the control group.

$p_{2-3}$  level of statistical significance of differences between the comparison group and the control group.

Далее нами проанализирована результативность НИПТ. Так, из всех назначенных анализов за год (всего 85 образцов крови) положительный результат (высокий риск) получен в 12,9 % случаев (11 женщин). В 90,9 % случаев (10 женщин) положительные результаты, полученные методом НИПТ, были подтверждены результатами инвазивной пренатальной диагностики. С учетом того, что на сегодняшний день проведение НИПТ не регламентировано нормативными документами и не входит в перечень ОМС, то для его назначения, на наш взгляд, целесообразно определить круг показаний. Во-первых, желание женщины, необходимо рекомендовать беременным, не прошедшим первый пренатальный скрининг, при сочетании следующих критериев: результаты первого пренатального скрининга в границах среднего риска при отсутствии ультразвуковых маркеров хромосомной патологии плода; возрасте женщины старше 35 лет и/или отягощенном анамнезе; наличие неспецифических маркеров хромосомной патологии плода по результатам второго ультразвукового скрининга, а также возрасте женщины старше 35 лет и/или отягощенном анамнезе.

На сегодняшний день комбинированный пренатальный скрининг проводится в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» [7], где указано, что «При сроках беременности 11 - 14 и 19 - 21,6 неделя беременным женщинам проводится оценка антенатального развития плода» специалистом экспертного уровня, а также «забора образцов крови для определения материнских сывороточных маркеров (связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина (св.  $\beta$ -ед. ХГЧ)», в дальнейшем проводится расчет индивидуального риска. Несомненно, что при соблюдении алгоритма обследования и необходимых условий данный алгоритм как скрининговая программа достаточна оправдана. В то же время поиск более четких и информативных критериев для направления пациенток на дополнительные инвазивные методики необходим, так как количество «ложноположительных» результатов достаточно велико.

Безусловно, перспективным современным методом, позволяющим более четко выделить группу высокого риска, является НИПТ [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

### Заключение

При наличии высокого риска хромосомной патологии плода по результатам неинвазивного пренатального скрининга пациентке необходимо медико-генетическое консультирование и решение вопроса о проведении инвазивных диагностических методик, при этом на сегодняшний день это преимущественно биопсия ворсин хориона с последующим цитогенетическим исследованием, что является «золотым стандартом» для постановки диагноза ХА у плода. В случае выявления врожденной патологии плода, особенно пороки ССС, множественные врожденные пороки развития, необходимо допол-

нительно цитогенетическое исследование, позволяющее персонифицировано подойти к определению дальнейшего прогноза жизнеспособности и здоровья плода и новорожденного.

Таким образом, улучшение и определение алгоритмов пренатальной диагностики имеет огромное медико-социальное значение для общества.

### Литература/References

1. Дударева ЮА, Шипилов АА, Гурьева ВА, Зубова ИМ Результаты и перспективы пренатальной дигностики на региональном уровне. *Бюллетень медицинской науки*.2020;18 (2): 26–31. [Dudareva YuA, Shipilov AA, Gur'yeva VA, Zubova IM Results and prospects of prenatal diagnostics at the regional level. *Bulletin of Medical Science*. 2020; 18(2): 26–31. (In Russian)]
2. Шматова ЮЕ, Разварина ИН Динамика медико-социального портрета беременной женщины: опыт регионального мониторинга условий формирования здорового поколения. *Профилактическая медицина*. 2023;26(2): 14-23. [Shmatova YuE, Razvarina IN Dynamics of the medical and social portrait of a pregnant woman: the experience of regional monitoring of the conditions for the formation of a healthy generation. *Preventive Medicine*. 2023; 26(2): 14-23. (In Russian)]
3. Yuan X, Yong W, Dai L, Wang W, Wu L. The role of non-invasive prenatal testing and ultrasound in prenatal screening of fetal chromosomal abnormalities in singleton: a retrospective study. *Annals of Translational Medicine*. 2023;11(2):111-114.
4. Абусева АВ, Терегулова ЛЕ, Вафина ЗИ, Токтарова ОА, Тухбатуллин МГ. Пренатальная диагностика хромосомных аномалий у плодов, входящих в группу среднего и низкого риска, по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра по модулю. *Практическая медицина*.2014; 03 (79): 112-117. [Abuseva AV, Teregulova LE, Vafina ZI, Toktarova OA, Tuhbatullin MG. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses included in the medium and low risk group according to the results of combined prenatal screening of the first trimester according to the FMF module. *Practical Medicine*. 2014; 3 (79): 112-117. (In Russian)]
5. Калашникова ЕА, Глотов АС, Андреева ЕН, Барков ИЮ, Бобровник ГЮ, Дубровина ЕВ, Жученко ЛА Современное значение неинвазивного пренатального исследования внеклеточной ДНК плода в крови матери и перспективы его применения в системе массового скрининга беременных в Российской Федерации. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2021;(7): 19–50. [Kalashnikova EA, Glotov AS, Andreeva EN, Barkov IYu, Bobrovnik GYu, Dubrovina EV, Zhuchenko LA Current significance of non-invasive prenatal study of extracellular fetal DNA in the mother's blood and prospects for its use in the system of mass screening of pregnant women in the Russian Federation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021; (7):19–50. (In Russian)]
6. Оленев АС, Баранова ЕЕ, Сагайдак ОВ, Кузнецова ЕС, Галактионова АМ, Капланова МТ, Беленикин МС, Гнетецкая ВА, Сонгорова ЕН Случайные находки при использовании полногеномного неинвазивного пренатального теста: клинические и этические аспекты. *Проблемы репродукции*. 2021;27(1):78–87. [Olenev AS, Baranova EE, Sagaidak OV, Kuznetsova ES., Galaktionova AM, Kaplanova MT, Belenikin MS, Gnetetskaya VA, Songolova EN. Incidental findings using a genome-wide non-invasive prenatal test: clinical and ethical considerations. *Reproduction problems*. 2021;27(1):78–87. (In Russian)]
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.2020 N 1130н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология. Ссылка активна на 13.02.2024 [Order of the Ministry of

Health of Russia dated October 20, 2020 N 1130n On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of obstetrics and gynecology Accessed February 13, 2024. (In Russian)] [http://perinatcentr.ru/files/N\\_1130.pdf](http://perinatcentr.ru/files/N_1130.pdf)

8. Li H, Zhu Z. Ultrasonographic study of fetal mandibular markers during the first trimester in a Chinese population. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2022;48(2):333-339.

9. Оленев АС, Баранова ЕЕ, Сагайдак ОВ, Кузнецова ЕС, Галактионова АМ, Капланова МТ, Беленикин МС, Гнетецкая ВА, Сонголова ЕН. Случайные находки при использовании полногеномного неинвазивного пренатального теста: клинические и этические аспекты. *Проблемы репродукции*. 2021;27(1):78-87. [Olenev AS, Baranova EE, Sagaydak OV, Kuznetsova ES, Galaktionova AM, Kaplanova MT, Belenikin MS, Gnetetskaya VA, Songolova EN. Random findings in the use of a whole genome noninvasive prenatal test: clinical and ethical aspects. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(1):78-87. (In Russian)]

10. Тетруашвили НК, Ким ЛВ, Парсаданян НГ, Федорова НИ, Барков ИЮ, Шубина ЕС, Трофимов ДЮ. Неинвазивный пренатальный ДНК-тест в качестве скрининговой методики у женщин различных групп риска: взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология*. 2016; (8): 24-28. [Tetruashvili NK, Kim LV, Parsadanyan NG, Fedorova NI, Barkov IYu, Shubina ES, Trofimov DYU. Non-invasive prenatal DNA test as a screening technique in women of various risk groups: a look at the problem. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; (8):24-28. (In Russian)]

11. Оленев АС, Баранова ЕЕ, Сагайдак ОВ, Галактионова АМ, Беленикин МС, Гнетецкая ВА, Зобкова ГЮ, Косова ЕВ, Макарова МВ, Сонголова ЕН. Нормативно-правовое регулирование дородового скрининга с использованием неинвазивного пренатального теста в Российской Федерации. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020; 19(6): 124-132. [Olenev AS, Baranova EE, Sagaydak OV, Galaktionova AM, Belenikin MS, Gnetetskaya VA, Zobkova GYu, Kosova EV, Makarova MV, Songolova EN. Prenatal screening and non-invasive prenatal testing regulation in the Russian Federation. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020; 19(6): 124-132. (In Russian)]

12. Коростин ДО, Плахина ДА, Белова ВА. Неинвазивный пренатальный молекулярный скрининг: особенности внедрения в клиническую практику. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2019; (3):5-15. [Korostin DO, Plakhina DA, Belova VA. Noninvasive prenatal testing: the aspects of its introduction into clinical practice. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2019; (3):5-15. (In Russian)]

13. Soukxaphone B, Baradaran M, Nguyen BD, Nshimyumukiza L, Little J, Rousseau F, Audibert F, Langlois S, Reinharz D. Expansion of non-invasive prenatal screening to the screening of 10 types of chromosomal anomalies: a cost-effectiveness analysis. *BMJ Open*. 2023;13(8):1-10.

14. Баранова ЕЕ, Беленикин МС, Жученко ЛА, Ижевская ВЛ. Неинвазивные пренатальные тесты: европейские и американские рекомендации по применению в клинической практике. *Медицинская генетика*. 2017;16(8):3-10. [Baranova EE, Belenikin MS, Zhuchenko LA, Izhevskaya VL. Non-invasive prenatal tests: European and American recommendations for use in clinical practice. *Meditsinskaya Genetika*. 2017;16(8):3-10. (In Russian)]

15. Ye C, Duan H, Liu M, Liu J, Xiang J, Yin Y, Zhou Q, Yang D, Yan R, Li R. The value of combined detailed first-trimester ultrasound-biochemical analysis for screening fetal aneuploidy in the era of non-invasive prenatal testing. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2023; (8): 3-10. DOI: 10.1007/s00404-023-07267-3

16. Talati AN, Hardisty EE, Vora NL. Navigating Noninvasive Prenatal Screening for Subchromosomal Abnormalities. *American Family Physician*. 2022;106(6):612-613.

17. Waern M, Mellander M, Berg A, Carlsson Y. Prenatal detection of congenital heart disease - results of a Swedish screening program 2013-2017. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21(1):579.

18. Minnella GP, Crupano FM, Syngelaki A, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of major heart defects by routine first-trimester ultrasound examination: association with increased nuchal translucency, tricuspid regurgitation and abnormal flow in ductus venosus. *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*. 2020;55(5):637-644.

19. Zhao X, Sun W, Jia JA, Wei Z, Li X, Liao W, Wu J, Wang Y, Tian R. Prenatal ultrasound-assisted identification of multiple malformations caused by a deletion in the long-arm end of chromosome 7 and review of the literature. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2022; 35(22):4268-4272.

20. Kleemann S, Koch R, Schmitz R, Köster HA, Braun J, Steinhart J, Oelmeier K, Klockenbusch W, Möllers M. Correlation of first-trimester thymus size with chromosomal anomalies. *Journal of Perinatal Medicine*. 2021;49(5):604-613.

21. Zhou X, Wang Y, Shao B, Wang C, Hu P, Qiao F, Xu Z. Molecular diagnostic in fetuses with isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract by whole-exome sequencing. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020;34(11):1-7.

22. Westenius E, Conner P, Pettersson M, Sahlin E, Papadogiannakis N, Lindstrand A, Iwarsson E. Whole-genome sequencing in prenatally detected congenital malformations: prospective cohort study in clinical setting. *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*. 2024;63(5):658-663.

23. Lan L, She L, Zhang B, He Y, Zheng Z. Prenatal diagnosis of 913 fetuses samples using copy number variation sequencing. *Journal of Gene Medicine*. 2021;23(5):1-10

24. Li R, Fu F, Yu Q, Wang D, Jing X, Zhang Y, Li F, Li F, Han J, Pan M, Zhen L, Li D, Liao C. Prenatal exome sequencing in fetuses with congenital heart defects. *Clinical Genetics*. 2020; 98(3):215-230.

25. Pauta M, Campos B, Segura-Puimedon M, Arca G, Nadal A, Tubau A, Perez SP, Marimon E, Martín L, López-Quesada E, Sabrià J, Muñoz B, Garcia E, Paz Y Miño F, Borobio V, Gomez O, Eixarch E, Lopez M, Comas Rovira M, Borrell A. Next-Generation Sequencing Gene Panels and Solo Clinical Exome Sequencing Applied in Structurally Abnormal Fetuses. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2021;48(10):746-756.

## Сведения об авторах

Дударева Юлия Алексеевна, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.; тел.: +79069413026; e-mail: iuliadudareva@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9233-7545>

Арутюнян Мариам Мелконовна, студентка 5 курса, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.; тел.: +7 (906)9625767; e-mail: mariam.6@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0005-2998-110X>

Шипилов Александр Александрович, врач-генетик, Центр антенатальной охраны плода, Алтайский краевой клинический перинатальный центр; адрес: Российская Федерация, 660315, г. Барнаул, ул. Фомина, д. 154; тел.: (3852) 56-93-02; e-mail: iuliadudareva@yandex.ru

## Author information

Yulia A. Dudareva, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University Address: 40, Lenin Avenue, Barnaul, Russian Federation 656038, Phone: +79069413026; e-mail: iuliadudareva@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9233-7545>

Mariam M. Arutyunyan, graduate student, Altai State Medical University Address: 40, Lenin Avenue, Barnaul, Russian Federation 656038, Phone: +7 (906)9625767; e-mail: mariam.6@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0005-2998-110X>

Alexander A. Shipilov, geneticist, Center for Antenatal Fetal Care, Clinical Perinatal Center. Address: 154, st. Fomina, Barnaul, Russian Federation 660315, Phone: +7 (3852)569302; e-mail: iuliadudareva@yandex.ru

Дата поступления: 27.02.2024

Дата рецензирования: 20.05.2024

Принято к публикации: 28.05.2024

Received 27 February 2024

Revision Received 20 May 2024

Accepted 28 May 2024