

Распространенность редких хромосомных аномалий по данным эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития в Московской области

Заяева Е.Е.^{1,2}, Андреева Е.Н.^{1,2}, Демикова Н.С.^{1,3}

- 1 — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1
- 2 — ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а
- 3 — ОСП НИКИ педиатрии им. академика Вельтищева Ю.Е. ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

Популяционная частота редких хромосомных аномалий (ХА) до сих пор достоверно не определена. Выполнить эту задачу можно путем регистрации случаев редких ХА среди плодов, живорожденных и мертворожденных в популяционных регистрах врожденных пороков развития, которые существуют в большинстве стран мира. По данным эпидемиологического регистра Московской области за период с 2011 по 2019 годы частота редких ХА составила 0,49 случаев на 1000 рождений, их доля в структуре всех ХА составляет 11,3%. В процентном соотношении структура редких ХА выглядит следующим образом: триплоидии – 41,2%, делеции – 23,9%, несбалансированные транслокации – 10,6%, редкие трисомии – 6%, дупликации – 5,6%, маркерные хромосомы – 3,7%, другие редкие ХА – 9%. Учитывая международные данные можно предполагать, что полученная популяционная частота редких ХА является заниженной за счет их недоучета и недостаточной диагностики в исследуемом регионе, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: хромосомные аномалии, популяционная частота, новорожденные, плоды, мониторинг, хромосомный микроматричный анализ.

Для цитирования: Заяева Е.Е., Андреева Е.Н., Демикова Н.С. Распространенность редких хромосомных аномалий по данным эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития в Московской области. *Медицинская генетика* 2021; 20(7): 59-66.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.07.59-66

Автор для корреспонденции: Заяева Е.Е.; e-mail: 89263479601@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.06.2021.

Prevalence of rare chromosomal abnormalities according to epidemiological register of congenital malformations in the Moscow region

Zaiaeva E.E.^{1,2}, Andreeva E.N.^{1,2}, Demikova N.S.^{1,3}

- 1 — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation
2/1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation
- 2 — Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology
22a Pokrovka str., Moscow, 101000, Russian Federation
- 3 — The Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltishev of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Health
2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation

The prevalence of rare chromosomal abnormalities (CAs) has not yet been reliably determined. This task can be accomplished by registering cases of rare CAs among fetuses, live births and stillborn in population-based registries of congenital malformations that exist in most countries of the world. According to the epidemiological register of the Moscow region for the period from 2011 to 2019, the prevalence rate of rare CA was 0,49 cases per 1000 births, their share in the structure of all CA is 11,3%. In percentage terms, the structure of rare CAs is presented as follows: triploidy – 41.2%, deletions – 23.9%, unbalanced translocations – 10.6%, rare trisomies – 6%, duplications – 5.6%, marker chromosomes – 3.7%, other rare CAs – 9%. Taking into account the international data, we can assume that the obtained prevalence rate of rare CAs is underestimated due to their underreporting and insufficient diagnosis in the studied region, which requires further research.

Keywords: chromosomal abnormalities, prevalence, newborn, fetus, monitoring, array comparative genomic hybridization.

For citation: Zaiaeva E.E., Andreeva E.N., Demikova N.S. Prevalence of rare chromosomal abnormalities according to epidemiological register of congenital malformations in the Moscow region. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(7): 59-66. (In Russ.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.07.59-66

Corresponding author: E.E. Zaiaeva; e-mail: 89263479601@mail.ru

Funding. The study was not sponsored.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 30.06.2021.

Введение

Среди всех причин врожденных пороков развития (ВПР) в популяции до 15% приходится на хромосомные аномалии (ХА) [1]. Актуальность исследований эпидемиологии ХА определяется высокой степенью инвалидизации и смертности людей с данными нарушениями, а также необходимостью планирования мер медицинской и социальной помощи для этих людей и их семей.

Наиболее распространенными группами ХА являются трисомии по хромосомам 21, 18 и 13, а также анеуплоидии по половым хромосомам. Регистрация выявленных случаев трисомии хромосомы 21 среди живорожденных и плодов является обязательной в большинстве систем мониторинга ВПР в мире. В связи с этим к настоящему времени известна популяционная частота синдрома Дауна, кроме того определены возраст-зависимые риски [2].

В Российской Федерации разработан протокол раннего пренатального скрининга с расчетом риска в отношении трисомий хромосом 21, 18 и 13, который проходят все беременные. Впоследствии женщинам из группы высокого риска предлагается проведение подтверждающей диагностики с использованием стандартного кариотипирования, либо FISH-диагностики. Для всех этих мероприятий выделены бюджетные средства.

На сегодняшний день по данным международного Фонда Медицины Плода (FMF) известно, что в структуре всех пренатально выявленных ХА до 50% представлено синдромом Дауна, 17% – синдромом Эдвардса, 8% – синдромом Патау и 25% отводится редким ХА [3]. К редким ХА относятся любые хромосомные перестройки за исключением трисомий хромосом 21, 13 и 18, а также анеуплоидий по половым хромосомам. Таким образом, эта группа представлена трисомиями и моносомиями аутосом, за исключением частых трисомий и анеуплоидий по половым хромосомам, триплоидиями и полиплоидиями, делециями и дупликациями, несбалансированными транслокациями и маркерными хромосомами.

За последнее десятилетие существенно расширились возможности диагностики ХА, благодаря появлению молекулярного кариотипирования или хромосомного микроматричного анализа (ХМА), позволяюще-

го выявлять микрохромосомные перестройки, которые не видны при стандартном кариотипировании. Таким образом, существует возможность определить значительно большее количество хромосомных нарушений и их достоверную частоту и структуру в популяции.

Важность и актуальность использования ХМА для диагностики ХА на сегодняшний день не вызывает сомнений. На данный момент рекомендуется его применение в качестве теста первой линии у детей с недифференцированной умственной отсталостью, аутизмом и множественными пороками развития [4]. В пренатальном периоде диагностическая ценность ХМА в сравнении со стандартным кариотипированием повышается при наличии врожденных пороков сердца у плода (дополнительно 7% находок) [5], а также при увеличении толщины воротникового пространства более 3,5 мм по результатам ультразвукового скрининга первого триместра в регламентированные сроки (дополнительно 5% находок) [6]. Американская коллегия акушеров-гинекологов рекомендует проведение ХМА при наличии одного и более ВПР у плода. Такая стратегия позволяет дополнительно определить около 6% ХА [7].

В России ХМА не оплачивается за счет средств федерального бюджета и выполняется только в коммерческих лабораториях. В связи с этим далеко не все семьи могут позволить себе проведение этого анализа в случае необходимости, что приводит к недостаточной диагностике и неполному выявлению ХА.

Целью настоящего исследования было определение частоты и структуры редких ХА по данным эпидемиологического мониторинга ВПР в Московской области за период с 2011 по 2019 годы.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных эпидемиологического мониторинга ВПР в Московской области с 2011 по 2019 годы. Московская область по численности населения превосходит все остальные субъекты Российской Федерации, уступая только Москве, тем самым позволяя проводить углубленные эпидемиологические исследования.

В анализе учитывались все случаи выявленных ВПР среди живорожденных, мертворожденных и в случаях прерывания беременности до 22 недель при пренатальном выявлении ВПР плода. Стоит отметить, что до 2011 года ВПР, выявленные до родов, в базу мониторинга не вносились.

Информация о ВПР вносится в компьютерную программу мониторинга ВПР, разработанную в НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева. Каждый случай выявленного ВПР у ребенка или плода регистрируется в формате электронной карты, в которой указываются ФИО матери и ребенка, возраст матери, порядковый номер родов, место жительства, дата рождения или элиминации плода, состояние при рождении, проведенные во время беременности исследования, а также описание фенотипов и установленные диагнозы (рис. 1). Ежегодно каждый регион России направляет полученные данные в общероссийский регистр в деперсонифицированном виде.

База данных для эпидемиологического мониторинга в Московской области формируется на основании унифицированных извещений на случаи ВПР из роддомов, детских поликлиник и стационаров области. Извещения ежемесячно передаются в медико-генетическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». Извещения о выявленных ВПР анализируются и регистрируются врачом-генетиком.

Хромосомные аномалии согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) кодируются кодами Q90-Q99. Анализируемые в данной работе редкие хромосомные аномалии относятся к следующим группам: Q92 – Другие трисомии и частичные трисомии аутосом, не классифицированные в других рубриках; Q93 – Моносомии и утраты части аутосом, не классифицированные в других рубриках; Q99 – Другие аномалии хромосом, не классифициро-

Рис. 1. Экран электронной карты программы мониторинга ВПР.

ванные в других рубриках. В начале работы все зарегистрированные случаи ХА были проверены на корректность кодировки, в случае необходимости произведена коррекция.

Частоты ХА рассчитывались на 1000 живорожденных.

Результаты

Всего в базе мониторинга ВПР Московской области с 2011 по 2019 годы зарегистрировано 15 564 случая ВПР. Число рождений за этот период составило 612 336, таким образом, общая частота ВПР составила 25,42 на 1000 рождений. Наиболее распространенными группами изолированных ВПР стали пороки сердечно-сосудистой системы (5,92 на 1000 рождений), мочеполовой системы (3,88 на 1000 рождений), верхних и нижних конечностей (3,22 на 1000 рождений) и центральной нервной системы (2,03 на 1000 рождений). На втором месте по частоте находятся ХА, их общая частота составила 4,37 на 1000 рождений. Отдельный интерес представляет собой достаточно большая группа множественных пороков развития, частота которых составила 1,84 на 1000 рождений. В этой группе высока вероятность наличия хромосомного, либо генного заболевания, которые не были определены, однако, в данной работе эта группа нарушений не анализируется.

Среди всех ХА чаще всего встречается, как этого и следовало ожидать, синдром Дауна. Частота трисомии хромосомы 21 в Московской области составляет 2,75 на 1000 рождений. В процентном соотношении структура всех ХА выглядит следующим образом: синдром Дауна – 63,2%, синдром Эдвардса – 13,8%, синдром Патау – 5,1%, анеуплоидии по половым хромосомам – 6,7%, редкие хромосомные аномалии – 11,3%. Таким образом, при сравнении с данными FMF [3], отмечается более высокая доля случаев синдрома Дауна, в то время как доли других ХА по нашим данным ниже, что может указывать на неполное выявление этих хромосомных нарушений, либо различия связаны с другими причинами, что требует дальнейшего изучения.

В соответствии с целью исследования мы проанализировали данные по группе редких ХА. В базе мониторинга за анализируемый период всего зарегистрирован 301 случай из группы редких ХА, их общая частота составила 0,49 на 1000 рождений. В этой группе преобладают зарегистрированные случаи прерывания беременности до 22 недель с подтвержденным диагнозом ХА у плода (68,5%). К этой категории относятся случаи прерывания беременности после установленного диагноза ХА в результате пренатальной диагностики,

самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности, которые были генетически обследованы. Соответственно, 30,5% ХА представлено случаями живорождений и 1% случаями мертворождений.

В исследуемой группе медиана возраста матерей составила 30 лет (Q1-Q3: 26-33; min-max: 18-46). Соотношение мужского пола к женскому среди зарегистрированных случаев редких ХА составило 0,8М:1Ж.

При сравнении распределения матерей по возрасту (до 34 лет и старше 34 лет) в группе ВПР нехромосомной этиологии и группе с редкими ХА статистически значимых различий обнаружено не было ($\chi^2 = 2,39$, $p = 0,122$). Таким образом, редкие ХА не связаны с возрастом матери.

Как было отмечено выше, в Московской области количество выявленных редких ХА составляет 11,3% от всех зарегистрированных ХА. По данным регионального мониторинга наиболее распространенным нарушением среди редких ХА являются триплоидии (41,2%), на втором месте делеции участка хромосом (23,9%), на третьем месте несбалансированные транслокации (10,6%). С меньшими, но примерно равными долями, в структуре редких ХА встречаются редкие трисомии (6%), дупликации (5,6%) и маркерные хромосомы (3,7%). Также выделена группа других редких ХА (9%), эта группа представлена следующими диагнозами: дополнительный хромосомный материал неизвестного происхождения, сочетанные ХА, кольцевые хромосомы. Структура и частоты редких ХА в Московской области представлены в **табл. 1**.

Результаты сравнительного анализа структуры редких ХА в разных группах (живорожденные, мертворожденные и плоды) представлены в **табл. 2** и на **рис. 2**. Как видно из **табл. 2**, большинство случаев ХА зарегистрировано среди плодов.

Определено, что триплоидии были выявлены только среди плодов, также в этой группе значимо чаще встречаются редкие трисомии и дупликации. В то же время в группе живорожденных чаще встречаются делеции и другие редкие ХА. Примерно в равном объеме среди плодов и живорожденных выявлены несбалансированные транслокации и маркерные хромосомы.

При анализе данных по годам за изучаемый период отмечен положительный тренд в количестве выявляемых редких ХА (**рис. 3**). Скорее всего, наблюдаемый тренд является результатом совершенствования и повышения качества диагностики хромосомных нарушений в Московской области.

Важно отметить, что помимо стандартного кариотипирования для диагностики редких ХА используется ХМА. В Московской области за исследуемый период благодаря применению ХМА выявлено 48 случа-

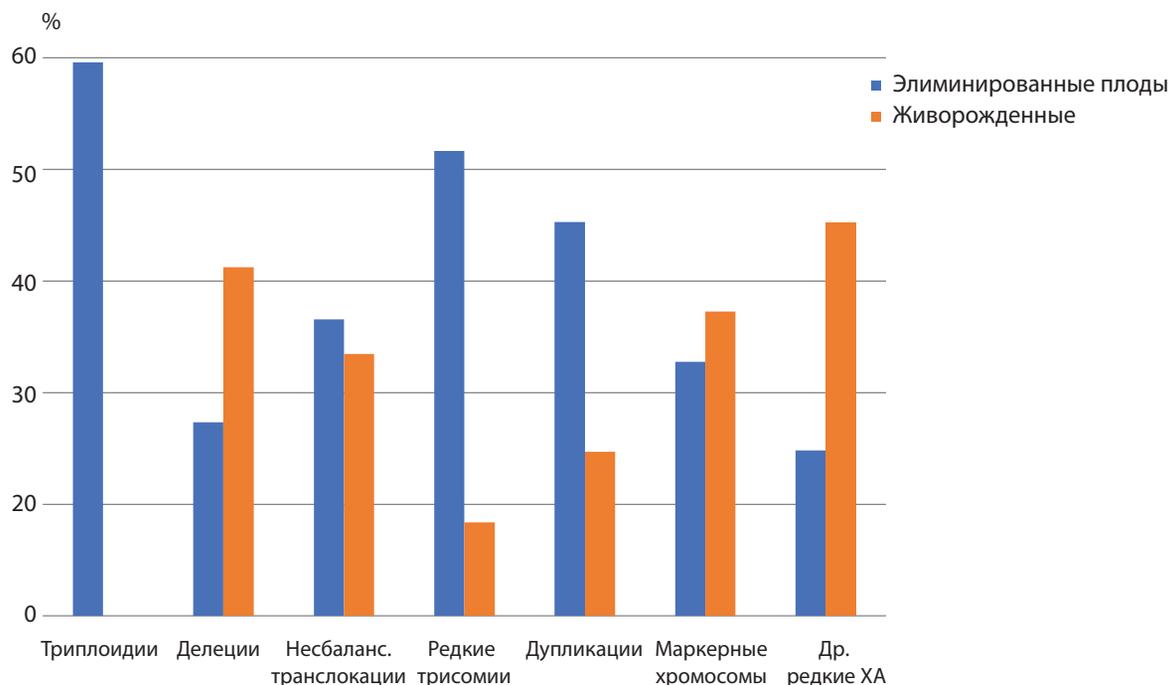


Рис. 2. Структура XA в группах плодов и живорожденных с редкими XA.ю

Таблица 1

Частоты и доли отдельных групп редких хромосомных нарушений

Виды XA	Частота (на 1000 рождений)	Доля в общей группе редких XA, %
Триплоидии	0,2	41,2
Делеции	0,12	23,9
Несбаланс. транслокации	0,05	10,6
Редкие трисомии	0,03	6
Дупликации	0,03	5,6
Маркерные хромосомы	0,02	3,7
Др. редкие XA	0,04	9

Таблица 2

Распределение диагнозов редких XA в зависимости от состояния при рождении

	Состояние при рождении		
	Элиминированные плоды, n (%)	Живорожденные, n (%)	Мертворожденные, n (%)
Триплоидии	123 (99,2)	0 (0)	1 (0,8)
Делеции	25 (34,7)	45 (62,5)	2 (2,8)
Несбаланс. транслокации	17 (53,1)	15 (46,9)	0 (0)
Редкие трисомии	15 (83,3)	3 (16,7)	0 (0)
Дупликации	12 (70,6)	5 (29,4)	0 (0)
Маркерные хромосомы	5 (45,5)	6 (54,5)	0 (0)
Др. редкие XA	8 (29,6)	19 (70,4)	0 (0)

ев редких ХА, что составляет 16% от редких ХА и 1,8% от всех зарегистрированных хромосомных нарушений. Как упоминалось выше, дополнительная диагностическая значимость ХМА в сравнении со стандартным карiotипированием может достигать 7% [4-7]. Очевидно, что расширение использования метода ХМА будет способствовать более углубленному изучению и оценке эпидемиологических характеристик редких хромосомных нарушений.

Обсуждение

В результате проведенного исследования нами получены оценки частот редких ХА на основе программы мониторинга ВПР в Московской области. На сегодняшний день популяционные частоты и структура редких ХА в мире достоверно не определены. Таких работ практически нет и это связано с тем, что в большинстве регистров учитываются только частые формы хромосомных нарушений. Мы провели сравнение полученных данных с двумя аналогичными работами Wellesley D. с соавт. (2012) и Ваена N. с соавт. (2003), в которых представлены данные о распространенности редких ХА в Европе [8, 9].

В исследовании Wellesley D. с соавт. проанализированы данные 16 регистров из 11 европейских стран, входящих в EUROCAT (Европейская сеть популяционных регистров эпидемиологического контроля за врожденными аномалиями), за период с 2000 по 2006 годы. В данной работе учитывались все случаи ХА, вклю-

чая редкие, среди живорожденных, мертворожденных и прерванных беременностей в сроке до 20 недель с ХА у плода.

Всего за анализируемый период в базе EUROCAT было зарегистрировано 10 323 случая ХА, что составило 4,38 на 1000 рождений. Структура зарегистрированных ХА была представлена следующим образом: синдром Дауна – 53%, синдром Эдвардса – 13%, синдром Патау – 5%, анеуплоидии по половым хромосомам – 13%, редкие ХА – 17%. Общая частота редких ХА составила 0,74 на 1000 рождений. По нашим данным доля редких ХА составляет 11,3%, а общая частота редких ХА в Московской области оказалась ниже и составила 0,49 на 1000 рождений. В работе Ваена N. с соавт. (2003) частота редких хромосомных нарушений составила всего 0,17 на 1000 рождений [9]. Однако в этой работе определялась частота редких ХА, выявленных только при пренатальном исследовании.

Давать оценку различий выявленных частот редких ХА в разных исследованиях довольно сложно. Естественно, что различия в показателях распространенности между регистрами могут быть связаны с объективными причинами, однако, существуют и субъективные проблемы: полнота регистрации, возможности пренатальной детекции редких ХА и другие причины. По мнению Wellesley D. с соавт. (2012) важна обратная связь между регистрами врожденных аномалий и цитогенетическими лабораториями. Авторы статьи считают, что полученные ими популяционные частоты редких ХА скорее всего занижены. Чаще всего в мониторин-

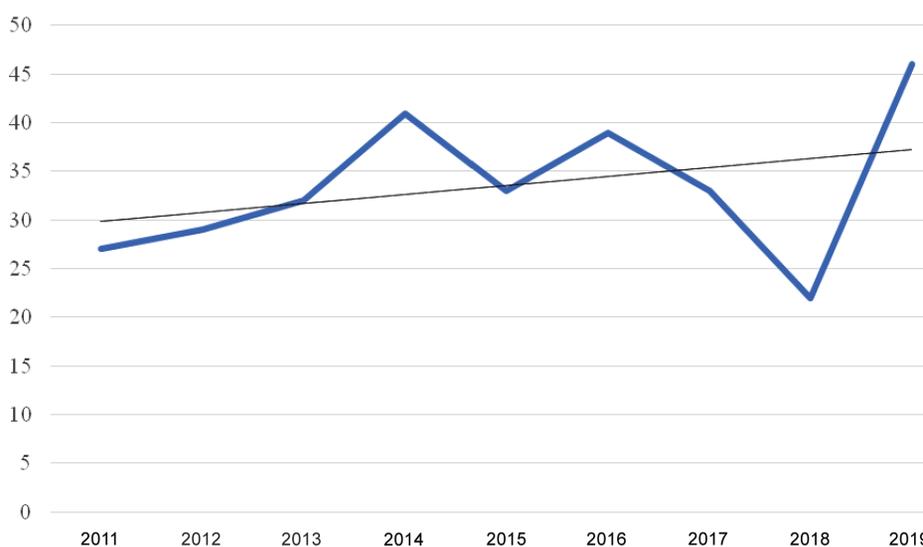


Рис. 3. Динамика числа случаев редких ХА в Московской области

говых системах регистрируются дети первого года жизни, в то время как диагноз хромосомного заболевания может быть установлен позже и, соответственно, не будет зарегистрирован. Важно также отметить, что зарегистрировано не так много случаев редких ХА в пренатальном периоде, что связано с особенностями ведения мониторинговых систем, а также с несовершенством диагностических методов в том временном периоде.

В работе Wellesley D. с соавт. доля пренатально выявленных случаев редких ХА составила в среднем 65%, при этом наблюдались значительные колебания между регистрами: от 4,9% до 92%. В нашем исследовании доля пренатально выявленных случаев редких хромосомных нарушений составила 68,5%, что достаточно хорошо соответствует средней оценке регистров EUROCAT.

При сравнении структуры редких ХА оказалось, что в Европе большая часть из них представлена делециями (42,4%), на втором месте располагаются триплоидии (17%), в то время как в Московской области эти две категории поменялись местами (триплоидии – 41,2%, делеции – 23,9%). В остальном распределение других групп редких ХА выглядит похоже (рис. 4).

Таким образом, регистры врожденных аномалий дают возможность оценить популяционные частоты хромосомных нарушений. Безусловно, значительную роль в выявлении хромосомных нарушений играет пренатальная диагностика, на что указывает преобла-

дание доли редких ХА среди элиминированных плодов. Как видим, данных по частотам редких ХА, выявляемых перинатально, на сегодняшний день еще очень мало и, к сожалению, у разных регистров имеются разные возможности, ограничения и особенности работы, что может влиять на оценки получаемых частот. В этой связи еще раз стоит сказать, что достоверные базовые частоты редких ХА в мире до сих пор неизвестны. В Московской области их частота составила 0,49 на 1000 рождений, при этом, учитывая международные данные, можно предполагать, что эта частота является заниженной за счет недоучета и недостаточной диагностики редких ХА в исследуемом регионе.

Для повышения достоверности данных по редким хромосомным нарушениям и получения более точных популяционных частот на региональном уровне необходимо улучшать систему сбора данных, а также совершенствовать их диагностику, в частности, за счет применения разнообразных методов для установки диагноза ХА: стандартного кариотипирования, FISH-диагностики, ХМА, что уже делается в Московской области.

На основании проведенного предварительного анализа данных по редким ХА можно предположить, что для оптимизации мониторинга ХА необходимо:

1. Включение в базу мониторинга всех случаев обнаруженных редких ХА, выявленных в различных про-

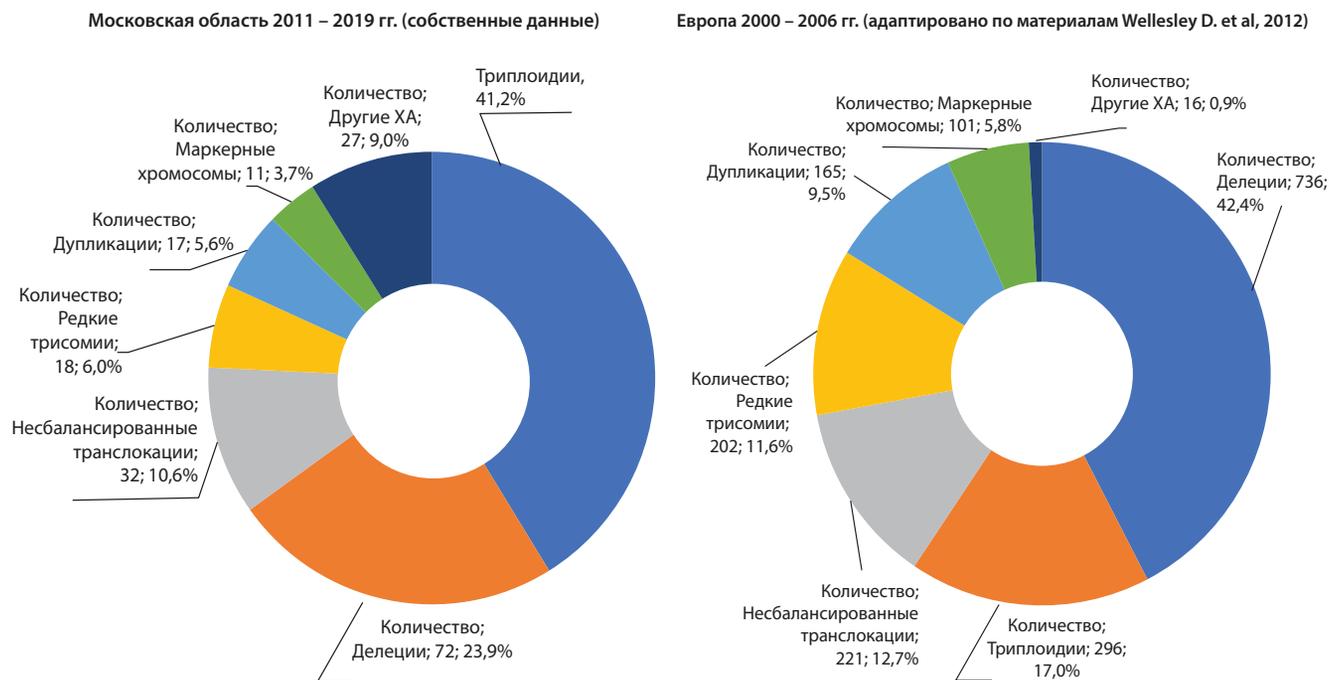


Рис. 4. Структура редких ХА в Московской области и странах Европы.

фильных медико-генетических лабораториях. Ежемесячно в медико-генетическое отделение (МГО) МОНИИАГ приходят отчеты о цитогенетических исследованиях новорожденных и детей, рожденных в Московской области, проведенных в медико-генетической лаборатории МОНИКИ. Данные из других лабораторий, в том числе коммерческих, в регистр не поступают, только в некоторых случаях возможно получение информации о выявленном редком ХА в случае сбора катамнеза у женщин, которые были обследованы во время беременности в МГО МОНИИАГ. Кроме того, важно фиксировать случаи обнаружения ХА не только среди новорожденных, но также и в более позднем возрасте для получения более точных оценок частот редких ХА;

2. Расширение спектра возможных лабораторных анализов в пренатальной диагностике за счет выделения федеральных либо региональных квот для проведения ХМА при наличии показаний, что позволит повысить эффективность диагностики и увеличит выявляемость редких ХА в ранние сроки и приведет к улучшению качества медико-генетического консультирования;

3. Повышение уровня знаний в области генетики среди узких специалистов — неонатологов, педиатров, эндокринологов, неврологов для своевременной диагностики генетического заболевания.

Литература

1. Stevenson R.E., Hall J.G., Everman D.B., Solomon B.D., eds. *Human Malformations and Related Anomalies*. 3rd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2016.
2. Loane M., Morris J.K., Addor M.C., et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(1):27-33. doi:10.1038/ejhg.2012.94
3. Николаидес К. Ультразвуковое исследование в 11-13(+6) недель беременности. Перевод с английского Михайлова А, Некрасова Е. СПб.: Петрополис, 2007; 144 с.
4. Miller D.T., Adam M.P., Aradhya S., et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86(5):749-764. doi:10.1016/j.ajhg.2010.04.006
5. Jansen F.A., Blumenfeld Y.J., Fisher A., et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):27-35. doi:10.1002/uog.14695
6. Grande M., Jansen F.A., Blumenfeld Y.J., et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(6):650-658. doi:10.1002/uog.14880
7. Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No.682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol*. 2016;128(6):e262-e268.
8. Wellesley D., Dolk H., Boyd P.A., et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(5):521-526. doi:10.1038/ejhg.2011.246
9. Baena N., De Vigan C., Cariati E., et al. Prenatal detection of rare chromosomal autosomal abnormalities in Europe. *Am J Med Genet A*. 2003;118A(4):319-327. doi:10.1002/ajmg.a.10104

References

1. Stevenson R.E., Hall J.G., Everman D.B., Solomon B.D., eds. *Human Malformations and Related Anomalies*. 3rd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2016.
2. Loane M., Morris J.K., Addor M.C., et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(1):27-33. doi:10.1038/ejhg.2012.94
3. Nikolaides K. Ul'trazvukovoye issledovaniye v 11-13(+6) nedel' beremennosti. Perevod s angliyskogo Mikhaylova A, Nekrasova E. [Ultrasound examination at 11-13 (+6) weeks of pregnancy. Translated from English by Mikhailova A, Nekrasova E.] SPb.: Petropolis, 2007; 144 p. (In Russ.)
4. Miller D.T., Adam M.P., Aradhya S., et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86(5):749-764. doi:10.1016/j.ajhg.2010.04.006
5. Jansen F.A., Blumenfeld Y.J., Fisher A., et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):27-35. doi:10.1002/uog.14695
6. Grande M., Jansen F.A., Blumenfeld Y.J., et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(6):650-658. doi:10.1002/uog.14880
7. Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No.682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol*. 2016;128(6):e262-e268.
8. Wellesley D., Dolk H., Boyd P.A., et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(5):521-526. doi:10.1038/ejhg.2011.246
9. Baena N., De Vigan C., Cariati E., et al. Prenatal detection of rare chromosomal autosomal abnormalities in Europe. *Am J Med Genet A*. 2003;118A(4):319-327. doi:10.1002/ajmg.a.10104