

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.03.12-20>

Этические аспекты неинвазивного пренатального тестирования: автономия и информированный выбор

Баранова Е.Е.^{1,2}, Ижевская В.Л.³, Ефремова Е.Е.¹

- 1 – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1
- 2 – Общество с ограниченной ответственностью «Эвоген»
115162, г. Москва, ул. Лестева, д. 18
- 3 – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

Метод неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ) получил широкое применение в клинической практике. Хотя показано положительное отношение к НИПТ как беременных женщин, так и медицинских работников, клиническое применение НИПТ привело к этическим дебатам с участием организаций пациентов, специалистов и представителей общественности. Этические проблемы, поднятые НИПТ, рассматриваются на основе ценностей свободного выбора, автономии и добровольного информированного согласия, избегания вреда, а также равенства, справедливости и инклюзивности. В представленной статье приведен обзор публикаций, посвященных защите автономии беременных и обеспечению осознанного информированного выбора при применении НИПТ в программах раннего пренатального скрининга.

Ключевые слова: свободно циркулирующая фетоплацентарная ДНК (вкДНК), неинвазивное пренатальное тестирование, биоэтика, этические проблемы, автономия, информированный выбор, медико-генетическое консультирование.

Для цитирования: Баранова Е.Е., Ижевская В.Л., Ефремова Е.Е. Этические аспекты неинвазивного пренатального тестирования: автономия и информированный выбор. *Медицинская генетика* 2024; 23(3): 12-20.

Автор для корреспонденции: Баранова Е.Е.; e-mail: baranova.gen@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 19-18-00422.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.11.2023

Organisational complexities and ethical aspects of identifying incidental findings in whole-genome non-invasive prenatal testing

Baranova E.E.^{1,2}, Izhevskaya V.L.³, Efremova E.E.¹

- 1 – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation
2/1 Barrikadnaya st., Moscow, 125993, Russian Federation
- 2 – Evogen Limited Liability Company
18, Lesteva st., Moscow, 115162, Russian Federation
- 3 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechie st., Moscow, 115478, Russian Federation

Non-invasive prenatal testing (NIPT) is increasingly used in clinical practice. Although positive attitudes toward NIPT have been shown among both pregnant women and health care providers, the clinical use of NIPT has led to ethical debate involving patient organizations, professionals, and the public. The ethical issues raised by NIPT are discussed in relation to the values of free choice, autonomy, free informed consent, avoidance of harm, and equality, fairness and inclusion. This article provides an overview of publications devoted to protecting the autonomy of pregnant women and ensuring informed choices in NIPT in early prenatal screening programs.

Keywords: free circulating fetoplacental DNA (ccDNA), non-invasive prenatal testing, bioethics, ethical problems, autonomy, informed choice, genetic counseling.

For citation: Baranova E.E., Izhevskaya V.L., Efremova E.E. Ethical considerations for non-invasive prenatal testing: autonomy and informed choice. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(3): 12-20. (In Russian)

Corresponding author: Baranova E.E.; e-mail: baranova.gen@gmail.com

Funding. The research was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 19-18-00422).

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

Accepted: 20.11.2023

Введение

Хромосомные аномалии (ХА) занимают особое место среди наследственной патологии человека в связи с высокой частотой и спонтанным характером возникновения. В структуре хромосомной патологии 45% случаев приходится на анеуплоидии половых хромосом, а 25% — на группу аутосомных трисомий. Это приводит к необходимости совершенствования уже существующих и к поиску новых методов пренатального тестирования, как основной стратегии массового скрининга на ХА. С момента выявления внеклеточной ДНК плода (вкДНК) в плазме матери в конце 1990-х годов XX века был достигнут значительный прогресс в разработке более безопасных методов неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ) [1].

НИПТ обладает более высокой чувствительностью и дает меньше ложноположительных результатов по сравнению с традиционными методами пренатального скрининга с использованием ультразвуковых и биохимических маркеров ХА, что значительно снижает потребность в подтверждающих инвазивных тестах и риск прерывания беременности в результате инвазивной процедуры [2]. На сегодняшний день в клинической практике беременным женщинам доступны различные варианты НИПТ, в том числе его разновидности на основе полногеномного секвенирования с низкой глубиной покрытия. Длительное время после своего появления НИПТ предлагалось, в основном, коммерческими организациями, но в последние годы оно активно внедряется в программы массового пренатального скрининга в разных странах мира. Например, в Бельгии и Нидерландах НИПТ внедрен в качестве скрининга первой линии, но чаще НИПТ используется в контингентной модели и проводится как тест второй линии беременным, которые попали в группу риска возникновения ХА по результатам раннего пренатального скрининга (группа высокого и промежуточного риска) [3, 4].

В Российской Федерации в настоящее время НИПТ чаще всего предлагается лабораториями как исследование в рамках добровольного медицинского страхования или за счет средств пациента. Важной этической проблемой выступает стоимость исследования, которая делает его недоступной для всех пациентов. Проблема осложняется тем, что при выявлении положительных результатов НИПТ требуется подтверждение их референсными методами. Так, при выявлении микроделеционных или микродупликационных ХА требуется подтверждение с использованием

хромосомного микроматричного анализа (ХМА). Данное исследование, как правило, может быть осуществлено только за счет средств пациента [5]. В некоторых регионах России (ЯНАО, Москва, Санкт-Петербург) НИПТ выполняется как научное исследование [6, 7].

Положительные характеристики НИПТ (точность, неинвазивность и применение в раннем сроке беременности) привели к большому спросу на эту технологию, вызвав доверие беременных женщин и огромный интерес профессионального сообщества. Хотя исследование показали положительное отношение к НИПТ как беременных женщин, так и медицинских работников [8, 9], клиническое применение НИПТ привело к этическим дебатам с участием организаций пациентов, специалистов и представителей общественности [10, 11].

Анализу этических аспектов применения полногеномного неинвазивного пренатального тестирования была посвящена наша предыдущая публикация [12]. Настоящий обзор дополняет и расширяет обсуждение этических проблем использования НИПТ в алгоритмах раннего пренатального скрининга на ХА плода.

Основные этические проблемы

Этические проблемы, поднятые НИПТ, можно рассматривать на основе ценностей свободного выбора, автономии и добровольного информированного согласия, избегания вреда, а также равенства, справедливости и инклюзивности. С одной стороны, НИПТ может способствовать репродуктивной автономии, предоставляя женщинам и парам возможность подготовиться к рождению ребенка с генетическим заболеванием или принять решение о прерывании беременности в более ранний срок. С другой стороны, оно может нарушить автономию и свободу выбора, если точная и сбалансированная информация о тесте и заболеваниях, на которые проводится тестирование, недоступна, если женщины и пары чувствуют, что от них ожидают определенных действий, решений, или создавая угрозу личной автономии будущих людей. НИПТ может снизить вред для беременных женщин и плодов вследствие уменьшения потребности в инвазивном тестировании. Однако если его результаты неточны или недостоверны, оно может привести к излишнему беспокойству беременных и необоснованному использованию инвазивных процедур. Если широкое использование НИПТ в здравоохранении приведет к значительному снижению числа людей, родившихся и живущих с генетическими заболеваниями или нарушениями, то мо-

гут быть уменьшены инвестиции в разработку терапии таких пациентов, медицинскую и социальную помощь таким людям. НИПТ потенциально может расширить возможности женщин выбирать обстоятельства своей беременности, способствуя равенству женщин в целом. Однако доступность такого теста может сформировать мнение, что люди «виноваты» в рождении ребенка-инвалида, изменить взгляды на то, что считается здоровыми беременностью или ребенком, и сделать инвалидов и их семьи более уязвимыми к стигматизации, дискриминации и жестокому обращению [10,11].

Внедрение НИПТ в рутинную дородовую помощь вызывает ряд этических опасений, в числе которых, например, риск рутинизации, подрывающий репродуктивный выбор, или усиление дискриминации детей, живущих с трисомией. Эти и другие вопросы обсуждаются по-разному в разных странах, отражая их социально-политические особенности и системы ценностей, которые определяют использование и регулирование НИПТ в конкретной стране.

В обзоре литературы [13] выявлено сходство этических проблем, на которые обратили внимание в Англии, Франции и Германии ассоциации пациентов, национальные комитеты по этике, медицинские эксперты, политики и журналисты. Эти проблемы также широко обсуждаются в международной литературе по НИПТ и не являются специфическими для трех стран. Некоторые из них более подробно обсуждались в [12]. Экспертами высказываются опасения, что использование НИПТ в рутинной дородовой помощи может повышать риск стигматизации и дискриминации людей, живущих с ауtosомными анеуплоидиями, что негативно сказывается на поддержке женщин, решивших воспитывать ребенка с трисомией.

Еще одна проблема, обсуждаемая в литературе, состоит в том, что, если НИПТ станет рутинным тестом, это может усугубить уже существующую проблему пренатального тестирования, потенциально заставляя женщин проходить тест, подрывая информированное принятие решений и ослабляя репродуктивную автономию [14]. Другие проблемы касаются рисков пренатального выбора пола плода, выявления «менее тяжелых» состояний, заболеваний, манифестирующих у взрослых, и статуса носительства [12, 15]. Ряд этических проблем связан с сообщением результатов и управлением информацией при выявлении не-отцовства, вторичных или случайных находок, которые могут иметь последствия не только для здоровья плода, но и для здоровья матери или других членов семьи [16]. Кроме того, при проведении НИПТ в коммерче-

ских компаниях нередко подвергается сомнению качество предоставляемой информации и консультирования, что ставит вопрос об обеспечении информированного принятия решений [17].

Защита автономии и информированного выбора

Автономия пациента является одним из базовых этических принципов современной медицины, однако в зависимости от социального и культурного аспектов он может иметь особенности реализации в разных странах. В обзоре литературы [13] выявлены различия в способах решения этических вопросов, связанных с репродуктивной автономией. Так, в Англии на первый план выходит обсуждение рисков недостаточного полного претестового консультирования, сопоставимого по качеству с консультированием при инвазивной пренатальной диагностике, если НИПТ будет стандартным тестом, «простым анализом крови». Обеспокоенность экспертов связана с тем, что «менее инвазивный характер» НИПТ может затруднить отказ женщин от теста [11] и, следовательно, нарушить автономию и получение действительно информированного и осознанного согласия на тестирование. Для решения этой проблемы особое внимание уделяется признанию потребностей, убеждений и предпочтений женщин и обеспечению условий для того, чтобы они могли принимать самостоятельные решения. Информация о НИПТ должна предоставляться медицинскими работниками недирективным образом, чтобы женщины могли сделать собственный выбор на ее основе [18].

Во Франции также высказываются опасения по поводу негативного влияния НИПТ на выбор женщин, однако здесь на первый план выходит содержание информации, а не ее недирективность. Акцент делается не столько на предоставлении женщинам возможности принимать обоснованные решения, сколько на необходимости защитить их от рисков «коммерческой эксплуатации» НИПТ [13].

В Германии дискуссия о репродуктивной автономии в контексте НИПТ часто фокусируется на праве женщины не знать или отказаться от доступных пренатальных тестов [13,19]. Для обеспечения свободы выбора предлагается, чтобы врач помимо предоставления необходимой информации о тестировании связывал женщину с ассоциациями, поддерживающими пациентов, или семьями, в которых есть ребенок, живущий с ХА. В целом здесь отмечают повышенное внимание к тому, чтобы дать женщинам возможность принимать

собственные осознанные решения, а также осторожный подход в отношении новых репродуктивных технологий, которые могут поставить под угрозу достоинство человеческой жизни. Политика здравоохранения по этому вопросу направлена на то, чтобы сопоставить автономию и достоинство одной человеческой жизни, жизни женщины, с автономией и достоинством другой человеческой жизни, будущего ребенка. Первое (автономия и достоинство женщины) может перевесить второе (автономия и достоинство будущего ребенка), если есть гарантия того, что женщина примет действительно осознанное автономное решение без какого-либо неправомерного давления [13,20].

По мере развития технологий пренатального тестирования, в том числе НИПТ, ведутся дискуссии о потенциальном риске возрождения евгеники, хотя на сегодняшний день нет доказательств того, что использование НИПТ привело к увеличению частоты прерывания беременностей из-за аномалий развития плода. Результаты исследований показывают, что во многих случаях женщины делают НИПТ, чтобы получить информацию о здоровье плода и подготовиться к рождению ребенка, не намереваясь прерывать беременность в случае обнаружения анеуплоидии [21].

Сравнение английского, французского и немецкого дискурсов [13] показывает сходства и различия в отношении ценностей и принципов, которые играют роль в дебатах о НИПТ в каждой стране. Хотя везде репродуктивная автономия ценится, она понимается и реализуется по-разному: с сильным акцентом на информированное согласие и выбор в Англии, на медицинской информации и защите во Франции и на балансе между «правом знать» и «правом не знать» в Германии. Эти различия зависят от социокультурного контекста и от того, какие другие принципы (например, права инвалидов, человеческое достоинство или профессиональные обязанности врача по укреплению здоровья и снижению рисков, связанных с технологиями) являются приоритетными, а также от того, как они соотносятся друг с другом [13].

Рутинизация и факторы, влияющие на осознанный выбор

Высокая эффективность НИПТ для выявления риска ХА у плода в сочетании с простотой его применения вызывает опасения многих экспертов, что произойдет рутинизация при его массовом применении [10]: врачи будут предлагать тест, а беременные женщины соглашаться на него без надлежащего консультиро-

вания и/или информирования [22]. НИПТ уже часто описывается беременными женщинами как «просто еще один анализ крови», подчеркивая потенциальный риск рутинизации [23]. Kater-Kuipers с соавт. [24] выделили в интерпретациях концепции рутинизации, используемых в научной литературе, три взаимосвязанных кластера: влияние на (1) осознанный выбор, (2) свободу выбора и (3) последствия для людей с инвалидностью.

Осознанный выбор определяется как выбор, «основанный на соответствующих знаниях, согласующийся с ценностями лица, принимающего решения, и реализующийся в его поведении» [25]. Решение женщины о тестировании или отказе от пренатального скрининга на ХА у плода должно быть информированным из-за рисков и этических аспектов, связанных с этим решением (например, согласием на последующее инвазивное тестирование и возможностью прерывания беременности плодом с ХА). Опросы в Великобритании [26] и Нидерландах [27] показали, что большинство женщин из группы высокого риска по ХА у плода, которым предложили НИПТ в качестве теста второго уровня, сделали осознанный выбор (89% и 77,9% соответственно). Однако многие женщины продемонстрировали неправильное понимание ряда аспектов НИПТ, таких как точность теста, заболевания, на которые проводится тестирование, и т.д.. Ряд экспертов полагает, что введение НИПТ приведет к более широкому использованию скрининга на ХА плода, поскольку участие в нем станет нормой, создавая давление на женщин, чтобы они соглашались на обследование [23].

В исследовании [28] в Нидерландах показано, что женщины со средним и высоким уровнем образования чаще, а женщины, считающие себя религиозными, реже делают осознанный выбор. Женщины последней группы имели более низкий уровень знаний о скрининге, вероятно, из-за отсутствия интереса в связи с религиозными убеждениями. Большинство респондентов этого исследования не чувствовало давления со стороны общества или других лиц (партнера, семьи или врачей), чтобы они согласились на пренатальный скрининг или отказались от него, хотя 15% отказавшихся от тестирования ощущали давление со стороны общества в пользу согласия на тестирование. В качественном исследовании, проведенном в Нидерландах до введения НИПТ как теста первого уровня, некоторые женщины сообщали о том, что средства массовой информации и общество оказывали на них давление, чтобы они согласились или отказались от скрининга [29]. А в исследовании во время внедрения НИПТ

в пренатальный скрининг первого уровня о заметном давлении на женщин в пользу обследования или отказа от скрининга не сообщалось [30]. Исследование, проведенное в Канаде, показало, что большинство беременных женщин не ощущало личного (64%) или общественного (62%) давления в пользу проведения НИПТ, но 24% канадских женщин ощутили некоторое социальное давление [31]. Было показано, что как социальный контекст, так и формулировка предложения о скрининге, стоимость тестирования и политика возмещения расходов влияют на принятие женщинами решений и согласие на скрининг [32].

Как личное, так и общественное отношение к пациентам с синдромом Дауна также может влиять на выбор пациенток. Масштабное использование НИПТ может привести к уменьшению числа людей с инвалидностью, меньшей доступностью медицинской помощи и социальной поддержки, а также к увеличению дискриминации и стигматизации из-за чего меньше женщин сможет отказаться от пренатального скрининга. Этические опасения также состоят в том, что широкое распространение НИПТ приведет к высокому социальному давлению на женщин, которые решат родить ребенка с диагностированным генетическим заболеванием, выявленным при НИПТ [10].

В исследовании [28] согласившиеся на НИПТ чаще, чем отказавшиеся, полагали, что дети с синдромом Дауна менее приняты обществом и что медицинская помощь и поддержка детей с синдромом Дауна недостаточны. Косвенно такое восприятие может заставить некоторых женщин чувствовать давление, чтобы они согласились на дородовой скрининг, которое препятствует свободе их выбора. В Канаде было показано, что более половины беременных женщин хотя бы в некоторой степени обеспокоены тем, что рутинизация НИПТ может привести к сокращению доступных ресурсов и оказать негативное влияние на людей с синдромом Дауна и их семьи [31]. Кроме того, 70% согласившихся на тест считали воспитание ребенка с синдромом Дауна тяжелым бременем по сравнению с 28,6% отказавшихся от теста. Различное личное восприятие синдрома Дауна может быть отражением того, что женщины делают выбор, соответствующий их ценностям и взглядам, однако будущим родителям следует предоставить более сбалансированную информацию о жизни с синдромом Дауна, чтобы они могли принять обоснованное решение [15]. Часть женщин использует НИПТ для подготовки к рождению ребенка с инвалидностью [33].

Роль медико-генетического консультирования в обеспечении осознанного выбора

В качестве скринингового теста НИПТ обладает очень высокой чувствительностью для синдрома Дауна, меньшей — для синдромов Эдвардса и Патау. Данное генетическое тестирование может быть применено для выявления широкого спектра других ХА, помимо частых трисомий. С внедрением в практику полногеномного НИПТ стал доступным скрининг на широкий спектр ХА, среди которых несбалансированные перестройки хромосом, редкие трисомии по аутосомам, микроделеционные и микродупликационные синдромы. Клиническая значимость выявления таких нарушений в настоящее время дискуссионна. С одной стороны, появляется возможность пренатально выявлять риск редкой генетической патологии, с другой стороны, существует значительный риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Этические проблемы связаны со сложным генетическим консультированием для обеспечения автономии и свободного выбора, неоднозначностью соблюдения принципа непричинения вреда в связи с необходимостью подтверждения результата инвазивными методами, в некоторых случаях — неопределенным исходом беременности (при получении результатов с неопределенной клинической значимостью).

В Руководстве по использованию НИПТ, опубликованном Американской коллегией медицинской генетики и геномики (ACMG) в 2016 г. [34], особое внимание уделено медико-генетическому консультированию женщин. Необходимыми, по мнению ACMG, является как дотестовое, так и послетестовое консультирование. Медико-генетическое консультирование призвано дать необходимую информацию и обеспечить свободный выбор.

До проведения НИПТ беременная женщина должна быть проинформирована о возможностях, ограничениях теста и заболеваниях, на которые проводятся тестирование, характеристиках метода, его рисках и преимуществах, а также о потенциальных последствиях положительного и отрицательного результатов [34]. Рекомендовано информировать беременных женщин о различных скрининговых тестах для выявления ХА у плода, о более высокой чувствительности НИПТ на трисомии хромосом 21, 13 и 18, чем на другие анеуплоидии, о возможности скрининга анеуплоидий по половым хромосомам и наличии вариантов НИПТ на микрохромосомные аномалии (микродупликации и микроделеции), а также о необходимости диа-

гностического инвазивного исследования при положительном результате скрининга. Необходимо информировать пациентку о том, что тестирование не является обязательным, и НИПТ представляет собой скрининговый, а не диагностический метод, рассказать об ограничениях (о наследственной патологии, для которой тестирование не предназначено), о методах тестирования и формате заключения, сообщить о необходимости подтверждения положительных результатов референсными методами и дать рекомендации по посттестовому медико-генетическому консультированию [35]. Пациентка должна быть информирована о возможности получения в процессе тестирования ложноположительных и ложноотрицательных результатов, а также случайных находок.

В контексте пренатального генетического тестирования положительные результаты (например, обнаруженные ХА) неизбежно ставят беременных женщин перед выбором: принимать решение за или против продолжения беременности [36]. В сравнении с инвазивными формами тестирования, при которых решение об отказе от исследования может быть обосновано желанием избежать более высокого риска прерывания беременности, НИПТ может потенциально изменить процесс принятия решений, увеличивая давление в пользу решения о тестировании. Таким образом, у женщин практически не останется мотивации для отказа от прохождения теста, кроме их нежелания этого делать [36].

Важным этапом также является послетестовое медико-генетическое консультирование, в процессе которого пациенту сообщаются результаты, возможные риски, необходимые методы дополнительного обследования, вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов НИПТ. С точки зрения биоэтических проблем, возникающих при медико-генетическом консультировании беременных женщин, важно, что не все хромосомные перестройки, выявляемые при НИПТ, являются клинически значимыми. Оглашение случайных находок в процессе послетестового медико-генетического консультирования осуществляется по запросу пациента.

Нередко НИПТ разрабатывается и применяется в коммерческих организациях и предоставляется без предтестового консультирования, что зачастую приводит к завышенным ожиданиям беременных женщин [37].

При НИПТ, как и при других видах тестирования, есть потенциальный риск получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Hartwig

с соавт. в своем исследовании выделили наиболее распространенные причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов НИПТ [38]. Среди них описаны плацентарный мозаицизм, материнский мозаицизм и химеризм, «исчезающий» близнец, материнские CNV, онкологические заболевания у беременной женщины. В связи с высокой вероятностью ложноположительных и ложноотрицательных результатов при скрининге на аномалии половых хромосом, Европейское общество генетики человека не рекомендовало для этой цели рутинно использовать НИПТ [10]. По мнению ученых, использование НИПТ для скрининга ХА половых хромосом не только осложняет консультирование, но и приводит к росту применения инвазивных диагностических процедур [39]. При полногеномном варианте НИПТ также могут быть получены результаты с неизвестной клинической значимостью, и перед врачом возникает этическая проблема — стоит ли сообщать будущим родителям о таких вариантах, и как это может повлиять на их решения.

При НИПТ могут быть выявлены случайные находки, имеющие отношение к состоянию здоровья самой женщины, — миома матки, аутоиммунные состояния и злокачественные новообразования. Такие результаты тестирования значительно затрудняют оценку риска ХА у плода. В этой связи обсуждается следует ли сообщать беременной женщине о результатах, предполагающих наличие у нее злокачественных новообразований и других заболеваний, и как это сделать наиболее этично [40].

Изложенное показывает, что возможность случайных находок, в том числе обусловленных состоянием здоровья беременной женщины, ложноположительных и ложноотрицательных результатов НИПТ должна быть обсуждена при претестовом консультировании и получении информированного согласия на тестирование.

Заключение

НИПТ широко применяется в клинической практике и представляет собой скрининговый метод генетического исследования. Несмотря на перечисленные трудности, можно утверждать, что число беременных женщин, прошедших скрининг путем НИПТ, будет постепенно расти. С одной стороны, это позволит многим будущим матерям принимать обоснованные решения, с другой стороны, — может создать проблемы, связанные с обеспечением осознанного и свободного выбора, связанные с рутинизацией, недостаточными

доступностью и качеством медико-генетического консультирования. Зарубежными профессиональными сообществами были разработаны рекомендации и руководства для обеспечения наиболее этически приемлемого использования НИПТ в здравоохранении. Обзор некоторых из них приведен в [41].

Безусловно, при существующих технологических подходах не следует рассматривать НИПТ как замену инвазивной пренатальной диагностики при наличии показаний к ней, и для широкого внедрения этого метода в рутинную клиническую практику требуется создание как внешней системы контроля качества работы лабораторий, так и отечественных клинических/методических рекомендаций для профессионального сообщества.

Литература

- Chitty L.S., Lo Y.M. Noninvasive prenatal screening for genetic diseases using mass parallel sequencing of maternal plasma DNA. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5(9): a023085. Doi: 10.1101/cshperspect.a023085
- Bianchi D.W., Chiu R.W.K. Sequencing of circulating cell-free DNA during pregnancy. *N Engl J Med.* 2018; 379:464–73.
- van Schendel R.W., van El C.G., Paikrt E., et al. Implementation of noninvasive prenatal testing for aneuploidy in the national health care system: global challenges and national solutions. *BMC Health Serv* 2017; 17(1):670. Doi: 10.1186/s12913-017-2618-0
- Gadssbøll K., Petersen O.B., Gatinois V., et al. Current use of non-invasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: a graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99:722–30.
- Калашникова Е.А., Глотов А.С., Андреева Е.Н., и др. 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; 70(1): 19–50. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD56573>
- Капланова М.Т., Галактионова А.М., Сагайдак О.В., и др. Применение неинвазивного пренатального теста в Ямало-Ненецком автономном округе. *Акушерство и гинекология.* 2022; 7:104–112. Doi:10.18565/aig.2022.7.104-112
- Baranova E.E., Sagaydak O.V., Galaktionova A.M. et al. Whole genome non-invasive prenatal testing in prenatal screening algorithm: clinical experience from 12,700 pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022; 22: 633. Doi: 10.1186/s12884-022-04966-8
- van Schendel R.V., Kleinveld J.H., Dondorp W.J., Paikrt E., et al. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22:1345–50.
- Hill M., Johnson J.-A., Langlois S., et al. Preferences for prenatal tests for Down syndrome: an international comparison of the views of pregnant women and health professionals. *Eur J Hum Genet.* 2015; 24:968–75.
- Dondorp W., de Wert G., Bombard Y., et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23:1438–50.
- Nuffield Council on Bioethics. Non-invasive prenatal testing: ethical issues. March 2017:1–169.
- Потапов А.А., Капланова М.Т., Галактионова А.М., и др. Этические аспекты применения полногеномного неинвазивного пренатального тестирования. *Медицинская генетика.* 2023; 22(11):3–12. Doi: 10.25557/2073-7998.2023.11.3-12
- Perrot A., Horn R. The ethical landscape(s) of non-invasive prenatal testing in England, France and Germany: findings from a comparative literature review. *Eur J Hum Genet.* 2022; 30: 676–681. Doi: 10.1038/s41431-021-00970-2
- Van Schendel R.V., Kleinveld J.H., Dondorp W.J., et al. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22:1345–50. doi: 10.1038/ejhg.2014.32.
- Horn R., Parker M. Opening Pandora's box? Ethical issues in prenatal whole genome and exome sequencing. *Prenat Diagn.* 2018; 38:20–5.
- Brison N., Van den Bogaert K., Dehaspe L., et al. Accuracy and clinical value of maternal incidental findings during noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies. *Obstetrical Gynecol Surv.* 2017; 72:469–70. doi: 10.1097/01.ogx.0000521918.86380.15.
- Miner A.M., Alessi S., Allyse M., Michie M., Chandrasekharan S. Noninvasive prenatal genetic testing: current and emerging ethical, legal, and social issues. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2015; 16:369–98. doi: 10.1146/annurev-genom-090314-050000.
- Grace M.R., Hardisty E., Dotters-Katz S.K., Vora N.L., Kuller J.A. Cell-free DNA screening: complexities and challenges of clinical implementation. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2016; 71: 477–487. doi: 10.1097/OGX.0000000000000342
- Bedei I., Wolter A., Weber A., Signore F., Axt-Flidner R. Chances and challenges of new genetic screening technologies (NIPT) in prenatal medicine from a clinical perspective: a narrative review. *Genes.* 2021; 12:1–14. doi: 10.3390/genes12040501.
- Deutscher Ethikrat. The future of genetic diagnosis—from research to clinical practice. 30/04/2013:1–191.
- Hill M., Barrett A., Choolani M., Lewis C., Fisher J., Chitty L.S. Has noninvasive prenatal testing impacted termination of pregnancy and live birth rates of infants with Down syndrome? *Prenat Diagn.* 2017; 37:1281–90. doi: 10.1002/pd.5182.
- Vanstone M., Cernat A., Majid U., Trivedi F., De Freitas C. Perspectives of pregnant people and clinicians on noninvasive prenatal testing: a systematic review and qualitative meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2019; 19:1–38.
- Cernat A., De Freitas C., Majid U., Trivedi F., Higgins C., Vanstone M. Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): a systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19:27.
- Kater-Kuipers A., de Beaufort ID, Galjaard R-JH, Bunnik EM. Ethics of routine: a critical analysis of the concept of 'routinisation' in prenatal screening. *J Med Ethics.* 2018; 44:626–31.
- Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health Expect.* 2001; 4:99–108.
- Lewis C., Hill M., Skirton H., Chitty L.S. Development and validation of a measure of informed choice for women undergoing non-invasive prenatal testing for aneuploidy. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24:809–16.
- van Schendel R.V., Page-Christiaens G.C., Beulen L., et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part II-women's perspectives. *Prenat Diagn.* 2016; 36:1091–8.
- van der Meij K.R.M., Njio A., Martin, L., et al. Routinization of prenatal screening with the non-invasive prenatal test: pregnant women's perspectives. *Eur J Hum Genet.* 2022; 30: 661–668. Doi:10.1038/s41431-021-00940-8

29. van Bruggen M.J., Henneman L., Timmermans D.R.M. Women's decision making regarding prenatal screening for fetal aneuploidy: a qualitative comparison between 2003 and 2016. *Midwifery*. 2018;64:93–100
30. Bakkeren I.M., Kater-Kuipers A., Bunnik E.M., et al. Implementing non-invasive prenatal testing (NIPT) in the Netherlands: an interview study exploring opinions about and experiences with societal pressure, reimbursement, and an expanding scope. *J Genet Couns*. 2020;29:112–21.
31. Ravitsky V., Birkó S., Le Clerc-Blain J., et al. Noninvasive prenatal testing: views of Canadian pregnant women and their partners regarding pressure and societal concerns. *AJOB Empir Bioeth*. 2021;12:53–62.
32. Crombag N.M., Vellinga Y.E., Kluijfhout S.A., et al. Explaining variation in Down's syndrome screening uptake: comparing the Netherlands with England and Denmark using documentary analysis and expert stakeholder interviews. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:437.
33. Chitty L.S., Wright D., Hill M., et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ*. 2016;354:i3426.
34. Gregg A.R., Skotko B.G., Benkendorf J.L., et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2016;18(10):1056–1065. doi: 10.1038/gim.2016.97
35. Bianchi D.W., Chiu R.W.K. Sequencing of circulating cell-free DNA during pregnancy. *N Engl J Med*. 2018;379(5):464–473. doi: 10.1056/NEJMr1705345
36. Sachs A., Blanchard L., Buchanan A., et al. Recommended pretest counseling points for noninvasive prenatal testing using cellfree DNA: a 2015 perspective. *Prenat Diagn*. 2015;35:968–971. doi: 10.1002/pd.4666
37. Heinrichs B. Moral ambivalence. Commentary on noninvasive prenatal testing from an ethical perspective. 2021 DOI:10.1515 / jpm-2021-0194
38. de Jong A., Dondorp W., de Die-Smulders C. et al. Non-invasive prenatal testing: ethical issues explored. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18: 272–277. doi:10.1038/ejhg.2009.203
39. Hartwig T.S., Ambye L., Sørensen S., Jørgensen F.S. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) — a systematic review. *Prenat. Diagn*. 2017; 37(6): 527–539. doi: 10.1002/pd.5049
40. Petersen O.B., Vogel I., Eklund C., et al. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: Population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43(3):265–71
41. Moufarrej M.N., Bianchi D.W., Shaw G.M., Stevenson D.K., Quake S.R. Noninvasive Prenatal Testing Using Circulating DNA and RNA: Advances, Challenges, and Possibilities. *Annu Rev Biomed Data Sci*. 2023;6:397-418. doi: 10.1146/annurev-bio-datasci-020722-094144.
42. Баранова Е.Е., Беленикин М.С., Жученко Л.А., Ижевская В.Л. Неинвазивные пренатальные тесты: европейские и американские рекомендации по применению в клинической практике. *Медицинская генетика*. 2017;16(8):3-10
2. Bianchi D.W., Chiu R.W.K. Sequencing of circulating cell-free DNA during pregnancy. *N Engl J Med*. 2018;379:464–73.
3. van Schendel R.W., van El C.G., Paikrt E., et al. Implementation of noninvasive prenatal testing for aneuploidy in the national health care system: global challenges and national solutions. *BMC Health Serv* 2017;17(1):670. Doi: 10.1186/s12913-017-2618-0
4. Gadsbøll K., Petersen O.B., Gatinois V., et al. Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: a graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99: 722–30.
5. Kalashnikova E.A., Glotov A.S., Andreyeva E.N., et al. Sovremennoye znachenie neinvazivnogo prenatal'nogo issledovaniya vnekletochnoy DNK ploda v krovi materi i perspektivy yego primeneniya v sisteme massovogo skringinga beremennykh v Rossiyskoy Federatsii [Current relevance of non-invasive prenatal study of cell-free fetal DNA in the mother's blood and prospects for its application in mass screening of pregnant women in the Russian Federation]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2021;70(1):19–50. (In Russ.) Doi: 10.17816/JOWD56573
6. Kaplanova M.T., Galaktionova A.M., Sagaydak O.V., et al. Primeneniye neinvazivnogo prenatal'nogo testa v Yamalo-Nenetskom avtonomnom okruge [Application of a noninvasive prenatal test in the Yamal-Nenets Autonomous Area]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2022; 7:104-112. (In Russ.)
7. Baranova E.E., Sagaydak O.V., Galaktionova A.M. et al. Whole genome non-invasive prenatal testing in prenatal screening algorithm: clinical experience from 12,700 pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22: 633. Doi: 10.1186/s12884-022-04966-8
8. van Schendel R.V., Kleinveld J.H., Dondorp W.J., Pajkrt E., et al. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2014;22:1345–50.
9. Hill M., Johnson J.-A., Langlois S., et al. Preferences for prenatal tests for Down syndrome: an international comparison of the views of pregnant women and health professionals. *Eur J Hum Genet*. 2015;24:968–75.
10. Dondorp W., de Wert G., Bombard Y., et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2015;23:1438–50.
11. Nuffield Council on Bioethics. Non-invasive prenatal testing: ethical issues. March 2017:1-169.
12. Potapov A.A., Kaplanova M.T., Galaktionova A.M., et al. Eticheskiye aspekty primeneniya polnogenomnogo neinvazivnogo prenatal'nogo testirovaniya [Ethical aspects of whole-genome noninvasive prenatal testing]. *Meditinskaya genetika* [Medical Genetics]. 2023;22(11):3-12. (In Russ.) Doi: 10.25557/2073-7998.2023.11.3-12
13. Perrot A., Horn R. The ethical landscape(s) of non-invasive prenatal testing in England, France and Germany: findings from a comparative literature review. *Eur J Hum Genet*. 2022; 30: 676–681. Doi: 10.1038/s41431-021-00970-2
14. Van Schendel R.V., Kleinveld J.H., Dondorp W.J., et al. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2014;22:1345–50. doi: 10.1038/ejhg.2014.32.
15. Horn R., Parker M. Opening Pandora's box? Ethical issues in prenatal whole genome and exome sequencing. *Prenat Diagn*. 2018;38:20–5.
16. Brison N., Van den Bogaert K., Dehaspe L., et al. Accuracy and clinical value of maternal incidental findings during noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies. *Obstetrical Gynecol Surv*. 2017;72:469–70. doi: 10.1097/01.ogx.0000521918.86380.15.

References

1. Chitty L.S., Lo Y.M. Noninvasive prenatal screening for genetic diseases using mass parallel sequencing of maternal plasma DNA. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5 (9): a023085. Doi: 10.1101 / cshperspect.a023085

17. Minear M.A., Alessi S., Allyse M., Michie M., Chandrasekharan S. Noninvasive prenatal genetic testing: current and emerging ethical, legal, and social issues. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2015;16:369–98. doi: 10.1146/annurev-genom-090314-050000.
18. Grace M.R., Hardisty E., Dotters-Katz S.K., Vora N.L., Kuller J.A. Cell-free DNA screening: complexities and challenges of clinical implementation. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2016; 71: 477–487. doi: 10.1097/OGX.0000000000000342
19. Bedei I., Wolter A., Weber A., Signore F., Axt-Flidner R. Chances and challenges of new genetic screening technologies (NIPT) in prenatal medicine from a clinical perspective: a narrative review. *Genes.* 2021;12:1–14. doi: 10.3390/genes12040501.
20. Deutscher Ethikrat. The future of genetic diagnosis—from research to clinical practice. 30/04/2013:1–191.
21. Hill M., Barrett A., Choolani M., Lewis C., Fisher J., Chitty L.S. Has noninvasive prenatal testing impacted termination of pregnancy and live birth rates of infants with Down syndrome? *Prenat Diagn.* 2017;37:1281–90. doi: 10.1002/pd.5182.
22. Vanstone M., Cernat A., Majid U., Trivedi F., De Freitas C. Perspectives of pregnant people and clinicians on noninvasive prenatal testing: a systematic review and qualitative meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2019;19:1–38.
23. Cernat A., De Freitas C., Majid U., Trivedi F., Higgins C., Vanstone M. Facilitating informed choice about non-invasive prenatal testing (NIPT): a systematic review and qualitative meta-synthesis of women's experiences. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19:27.
24. Kater-Kuipers A., de Beaufort ID, Galjaard R-JH, Bunnik EM. Ethics of routine: a critical analysis of the concept of 'routinisation' in prenatal screening. *J Med Ethics.* 2018;44:626–31.
25. Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health Expect.* 2001;4:99–108.
26. Lewis C., Hill M., Skirton H., Chitty L.S. Development and validation of a measure of informed choice for women undergoing non-invasive prenatal testing for aneuploidy. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:809–16.
27. van Schendel R.V., Page-Christiaens G.C., Beulen L., et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part II-women's perspectives. *Prenat Diagn.* 2016;36:1091–8.
28. van der Meij K.R.M., Njio A., Martin, L., et al. Routinization of prenatal screening with the non-invasive prenatal test: pregnant women's perspectives. *Eur J Hum Genet.* 2022; 30: 661–668. Doi:10.1038/s41431-021-00940-8
29. van Bruggen M.J., Henneman L., Timmermans D.R.M. Women's decision making regarding prenatal screening for fetal aneuploidy: a qualitative comparison between 2003 and 2016. *Midwifery.* 2018;64:93–100
30. Bakkeren I.M., Kater-Kuipers A., Bunnik E.M., et al. Implementing non-invasive prenatal testing (NIPT) in the Netherlands: an interview study exploring opinions about and experiences with societal pressure, reimbursement, and an expanding scope. *J Genet Couns.* 2020;29:112–21.
31. Ravitsky V., Birko S., Le Clerc-Blain J., et al. Noninvasive prenatal testing: views of Canadian pregnant women and their partners regarding pressure and societal concerns. *AJOB Empir Bioeth.* 2021;12:53–62.
32. Crombag N.M., Vellinga Y.E., Kluijfhout S.A., et al. Explaining variation in Down's syndrome screening uptake: comparing the Netherlands with England and Denmark using documentary analysis and expert stakeholder interviews. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:437.
33. Chitty L.S., Wright D., Hill M., et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ.* 2016;354:i3426.
34. Gregg A.R., Skotko B.G., Benkendorf J.L., et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2016;18(10):1056–1065. doi: 10.1038/gim.2016.97
- 33 11 Bianchi DW, Chiu RWK. Sequencing of circulating cell-free DNA during pregnancy. *N Engl J Med.* 2018;379(5):464–473. doi: 10.1056/NEJMr1705345
35. Sachs A., Blanchard L., Buchanan A., et al. Recommended pretest counseling points for noninvasive prenatal testing using cellfree DNA: a 2015 perspective. *Prenat Diagn.* 2015;35:968–971. doi: 10.1002/pd.4666
36. Heinrichs B. Moral ambivalence. Commentary on noninvasive prenatal testing from an ethical perspective. 2021 DOI:10.1515 / jpm-2021-0194
37. de Jong A., Dondorp W., de Die-Smulders C. et al. Non-invasive prenatal testing: ethical issues explored. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18: 272–277. doi:10.1038/ejhg.2009.203
38. Hartwig T.S., Ambye L., Sørensen S., Jørgensen F.S. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) — a systematic review. *Prenat. Diagn.* 2017; 37(6): 527–539. doi: 10.1002/pd.5049
39. Petersen O.B., Vogel I., Eklund C., et al. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: Population-based study from a country with existing first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43(3):265–71
40. Moufarrej M.N., Bianchi D.W., Shaw G.M., Stevenson D.K., Quake S.R. Noninvasive Prenatal Testing Using Circulating DNA and RNA: Advances, Challenges, and Possibilities. *Annu Rev Biomed Data Sci.* 2023;6:397–418. doi: 10.1146/annurev-biodatasci-020722-094144.
41. Baranova E.E., Belenikin M.S., Zhuchenko L.A., Izhevskaya V.L. Neinvazivnyye prenatal'nyye testy: yevropeyskiye i amerikanskiye rekomendatsii po primeneniyu v klinicheskoy praktike [Non-invasive prenatal tests: European and American recommendations]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics].* 2017;16(8):3–10. (In Russ.)