DOI: 10.25557/2073-7998.2018.12.30-35

Прогностическая значимость неинвазивных пренатальных тестов в группах женщин с высоким и низким риском анеуплоидии плода

Гнетецкая В.А.[1,3], Баранова Е.Е.[1], Беленикин М.С.[2,4,6], Тарасова Ю.А.[3], Ижевская В.Л.[4], Курцер М.А.[5]

[1] — ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 123995, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, e-mail: medgen@rmapo.ru
[2] — ФГБОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», 141701, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, д.9
[3] — Медико-генетический центр группы компаний «Мать и Дитя», Москва
[4] — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
[5] — ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[6] — ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, 119991, Москва, ул. Губкина, д. 3

Представлены результаты применения двух наиболее распространенных в России коммерческих неинвазивных пренатальных тестов (НИПТ) — Harmony и Panorama — в группах беременных высокого и низкого риска, сформированных по результатам пренатального скрининга 1 триместра (ПС). Всего проведено 5076 обследований (1710 Harmony и 3366 Panorama), из них группа высокого риска по данным ПС составила 2921 пациентку (1926 Panorama и 995 Harmony), а группа низкого риска — 2155 (1440 Panorama и 715 Harmony). Высокий риск хромосомной патологии плода по результатам НИПТ был определен в 144 наблюдениях, в том числе в 89 по трисомии 21, в 14 по трисомии 18, 10 по трисомии 13 и 26 по патологии половых хромосом. Пренатальное кариотипирование было проведено 134 пациенткам, в 110 случаях выявлены хромосомные аномалии, в одном наблюдении пациентка отказалась от инвазивной пренатальной диагностики, после родов у ребенка диагностирована трисомия 21. У 4930 из 4932 пациенток с низким риском хромосомной патологии плода по данным НИПТ беременности завершились родами ребенком с нормальным фенотипом. В двух наблюдениях отмечены ложноотрицательные результаты НИПТ, доля фетальной ДНК в этих наблюдениях не превышала 4,6%. Рассчитанные значения чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результата во всей группе обследованных без стратификации по величине риска хромосомной патологии плода по данным ПС, составили, соответственно 95,2%, 99,3%, 64,5% и 99,9% для Harmony и 98,9%, 99,4%, 83,6%, 99,9% для Panorama, что соответствует заявленным производителями характеристикам. В группе пациенток с высоким риском по данным ПС, значения ПЦПР и ПЦОР для НИПТ Panorama составили 85,6% и 99,9% соответственно и для НИПТ Harmony — 77,3% и 99,9%. В группе пациенток с низким риском были получены ПЦПР 78,9% и ПЦОР 100% для НИПТ Panorama. Для НИПТ Harmony ПЦОР в этой группе составила 100%, а ПЦПР — 37,5%, что можно объяснить более частым назначением этого теста женщинам, у которых беременность наступила в результате ЭКО.

Ключевые слова: неинвазивный пренатальный тест, внеклеточная ДНК (внДНК), доля фетальной ДНК, беременные, пренатальный скрининг хромосомных анеуплоидий, частые трисомии, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР).

Работа частично поддержана грантом РФФИ № 18-013-01175.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Positive and negative predictive values of noninvasive prenatal tests in group of women with high and low risk of the fetal aneuploidies

Gnetetskaya V.A.[1,3], Baranova E.E.[1], Belenikin M.S.[2,4,6], Tarasova Yu.A.[3], Izevskaya V.L.[4], Kurtser M.A.[5]

[1] — Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: medgen@rmapo.ru
[2] — Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny, Russia
[3] — Genetics center of Mother and Child groups of companies, Moscow, Russia
[4] — Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
[5] — Pirogov Russian National Research Medical University
[6] — Vavilov Institute of General Genetics, Russian academy of science, Moscow, Russia

The article describes the results of application of the two most common commercial non-invasive prenatal tests (NIPTs), Harmony and Panorama. The pregnant women were divided into the high and low risk groups due to prenatal screening of the first trimester re-

sults. A total number of cases: 5,076 (1710 Harmony and 3366 Panorama), of which 592 twins. High-risk group: 2921 patients: 1926 (Panorama) and 995 (Harmony); low risk group: 2155: 1440 (Panorama) and 715 (Harmony). The high risk of chromosome pathology of the fetus according to the results of NIPT was determined in 144 observations, including 89 for trisomy 21, 14 for trisomy 18, 10 for trisomy 13 and 26 — for the pathology of sex chromosomes. Prenatal karyotyping was performed for 134 patients: for 110 cases chromosomal abnormalities were detected, in one case the patient refused to perform invasive prenatal test (newborn was diagnosed with trisomy 21). For 4,930 patients with low risk of chromosomal pathology of the fetus in according to the, childbirth was completed with a child with normal phenotype. cffDNA for two false-negative cases was less 4.6%. The calculated values of the sensitivity, specificity, and the positive (PPV) and negative (NPV) predictive values in the complete group of tested without stratification for the risk of chromosome pathology of the fetus, calculated from the prenatal screening of the first trimester, were 95.2%, 99.3%, 64.5% and 99.9%, respectively, for Harmony and 98.9%, 99.4%, 83.6%, 99.9% for Panorama, which corresponds to the manufacturer's specifications. In the group of patients with high risk for prenatal screening of the first trimester, the values of the PPV and NPV were 85.6% and 99.9% for Panorama, respectively, while 73.9% and 99.9% for Harmony. For the group of low-risk patients: for the Panorama a PPV was 78.9%, while NPV was 100%; for the Harmony NPV was 100%, while the PPV — 37.5%. For low-risk women group in both NIPTs low NPV is mainly owing to the presence of false positive results for X monosomy. The obtained results indicate that it is not rationally to perform NIPT to detect aneuploidy on sex chromosomes, especially in the low-risk group for chromosomal pathology the fetus.

This work was supported by the grant of the Russian Foundation for Basic Research No. 18-013-01175.

Key words: noninvasive prenatal test, extracellular DNA (cfDNA), fetal DNA, pregnant, prenatal screening of chromosomal aneuploidy, trisomy, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV).

The authors state that there is no conflict of interest.

Введение

Ведущей причиной перинатальной смертности и детской инвалидности в развитых странах являются хромосомные аномалии (ХА), в первую очередь хромосомные анеуплоидии — трисомии 21 (синдром Дауна), 13 (синдром Патау) или 18 (синдром Эдвардса). ХА также являются одной из частых причин невынашивания беременности и преждевременных родов [1]. На сегодняшний день разработан эффективный метод — неинвазивное пренатальное тестирование (НИПТ), являющийся современным способом скрининга, позволяющим с высокой достоверностью выявлять ХА у плода и снизить количество инвазивных вмешательств.

Присутствие в крови беременных женщин двуцепочечных свободноциркулирующих фрагментов ДНК плодового происхождения было показано в 1997 году путём выявления методом ПЦР локусов Y-хромосомы в сыворотке и плазме крови женщин, беременных плодом мужского пола [2]. Внеклеточная ДНК (вкДНК) относящаяся к плоду имеет преимущественно плацентарное происхождение и возникает вследствие апоптоза клеток трофобласта, плаценты и плодных оболочек [3, 4]; для ее обозначения в литературе используется устойчивый термин фетальная ДНК. Фетальная вкДНК выявляется в плазме крови беременных начиная с 5 недель гестации [5], и ее фракция (отношение количества фетальной вкДНК ко всей вкДНК в плазме крови) в период 10—21 недель беременности достигает 10—20% [6]. Фетальная фракция с 10 недели гестации возрастает в среднем на 0,1% в неделю, а после 21 недели гестации — на 1% в неделю [7] и исчезает из крови матери через сутки после родов. Значение фетальной фракции зависит не только от индекса массы тела женщины (уменьшается при высоком индексе массы тела) и наличия у плода анеуплоидий [8, 9], но также изменяется при онкологических заболеваниях (по причине некроза раковых клеток). Слишком большая фракция вкДНК плода может свидетельствовать о различных гестационных осложнениях (например, эклампсии, начавшемся выкидыше).

Для НИПТ используются различные технологические подходы. Методы, основанные на секвенировании ДНК можно разделить на две группы:

1) если секвенированию подвергается вся исследуемая вкДНК, говорят о полногеномном подходе;

2) когда секвенированию подвергаются только отдельные участки интересующих хромосом, амплифицированные методом мультиплексной ПЦР, говорят о «таргетном» подходе.

Полученные в результате секвенирования фрагменты, соответствующие каждой хромосоме, подсчитываются, и с использованием проприетарных алгоритмов рассчитывается вероятность ХА у плода по выбранной хромосоме [10]. В общих чертах, принцип расчетов заключается в подсчете количества фрагментов каждой хромосомы каждого отдельного образца по сравнению со средним значением; превышение означает наличие у плода дополнительной копии хромосомы. Ввиду широкой распространенности платформы для полногеномного секвенирования Illumina, тестов НИПТ, выполняющихся на этой платформе, пропорционально больше. Однако развитие получили и другие методы, в том числе и без использования высокопроизводительного секвенирования ДНК, например, анализ гибридизации на микрочипе.

Существуют различные коммерческие тесты для анализа фетальной вкДНК. НИПТ Harmony основан на таргетном массовом параллельном секвенировании фетальной вкДНК, а в НИПТ Panorama производится анализ однонуклеотидных полиморфизмов.

В НИПТ Harmony при таргетном секвенировании анализируется принадлежность каждого фрагмента к определенной хромосоме путем сравнения с референсным геномом по технологии DANSR (Digital ANalysis of Selected Regions) [11] в сочетании с алгоритмом

оценки риска трисомий по фетальной фракции FORTE (Fetal Fraction Optimized Risk of Trisomy Evaluation) [12]. При получении большего количества фрагментов ДНК, относящихся к определенной хромосоме, по сравнению с ожидаемым делается заключение о высоком риске трисомии. Заявленная производителем чувствительность теста в отношении трисомии 21 составила 99,3% (95% CI: 97,9—99,8%), в отношении трисомии 18 и трисомии 13 она была равна 97,4% (95% CI: 93,4—99,0%), специфичность по всем трем трисомиям превышала 99,9% (95% CI: 99,9% и более) [13]. Доля ложноположительных результатов в отношении трисомий 21, 18 и 13 составляет менее 0,1% [14]. Технологические особенности, а именно отсутствие этапа разделения вкДНК на материнскую и фетальную, позволяют применять НИПТ Harmony при беременности двойней, суррогатном материнстве или использовании донорской яйцеклетки в программах ВРТ. Однако при многоплодной беременности или зачатии в результате ЭКО вероятность отсутствия результата тестирования повышается в связи с более низкой фетальной фракцией вкДНК [15].

В отличие от НИПТ Harmony, в котором исследуются неполиморфные локусы, в основе технологии НИПТ Panorama лежат исследования однонуклеотидных полиморфизмов определенных хромосом. При проведении теста Panorama результаты секвенирования обрабатываются с использованием алгоритма NATUS (Next-generation Aneuploidy Test Using SNPs), который позволяет с высокой точностью рассчитывать риск трисомий хромосом 21, 18 и 13, числовых аномалий половых хромосом, а также выявлять триплоидию. Чувствительность и специфичность метода более 99% в отношении исследуемых ХА [16].

Целью настоящего исследования является анализ результатов практического применения двух коммерчески доступных тестов НИПТ для выявления трисомий по хромосомам 21,13 и 18 и аномалий половых хромосом, основанных на различных технологиях, в неотобранной группе беременных женщин.

Материал и методы исследования

Результаты НИПТ анализировались у 5076 женщин с одноплодной или двуплодной беременностью, у которых беременность завершилась родами или прерыванием беременности. Критерием включения в группу обследуемых явилось желание женщины провести НИПТ. Все женщины предоставили информированное согласие на участие в исследовании.

Медиана возраста женщин на момент беременности или забора яйцеклетки в случае проведения ЭКО составляла 34 года, мода 37 лет. Самостоятельно беременность наступила в 93,4% (n = 4739), в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) — 6,6% (n = 337), в том числе по донорским программам 1,5% (n = 78). Отягощенный анамнез (привычное невынашивание, ХА у близких родственников, детей или выявленные при предыдущих беременностях, бесплодие, не потребовавшее проведения ЭКО) наблюдался в 2,4% (n = 120).

Всем обследованным в сроке гестации с 11 до 13 недель 6 дней (при КТР плода 45—85 мм) был проведен пренатальный скрининг I триместра (ПС) путем эхографии плода и исследования сывороточных маркеров (уровня β-hCG, PAPP-A, PLGF) с последующим расчетом риска ХА у плода с использованием программы LifeCycle на основании оценки ТВП, носовой кости, уровня биохимических маркеров и возраста беременной. По результатам ПС обследованные были разделены на две группы: в группу беременных с высоким риском (риск ХА более или равен 1:100) вошла 2921 женщина, в группу с низким риском (риск ХА менее 1:100) — 2155 пациенток.

В сроке беременности от 9 до 34 недель всем пациенткам было проведено исследование одним из коммерческих доступных НИПТ (1710 Harmony и 3366 Panorama). В 592 случаях двуплодной беременности (n = 592, из них 7 — несостоявшиеся двойни) предлагался только тест Harmony/Prenetix. Пациенткам из донорских программ (n = 79), в том числе при суррогатном материнстве, проводился только НИПТ Harmony/Prenetix. При НИПТ Harmony и Panorama был определен риск ХА по трисомиям хромосом 21, 18 и 13, а также аномалиям половых хромосом и триплоидии (для НИПТ Panorama). Однако для целей работы в расчетах использованы данные о риске трисомии 21, 13, 18 и аномалий половых хромосом.

Инвазивные внутриматочные вмешательства с целью получения ткани хориона, плаценты, амниотической жидкости и проведения цитогенетического или молекулярно-цитогенетического исследования при высоком риске хромосомной патологии по данным НИПТ проводились в 134 наблюдениях. Аспирация ворсин хориона в сроке гестации от 11 до 13 недель беременности была проведена 38 пациенткам, амниоцентез в сроке 15—22 недели — 96 беременным. Также аспирация ворсин хориона была проведена двум пациенткам с низким риском ХА по данным НИПТ в связи с пороками развития плода по данным УЗИ. Полученный материал направлялся на цитогенетическое исследование, в 23 случаях дополнительно проводилась сравнительная геномная гибридизация на чипах (aCGH, array comparative genomic hybridization), в 58 — молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH, fluorescence in situ hybridization).

Для оценки достоверности полученных результатов проводили их сравнение с данными о кариотипе плода или катамнестическими данными новорожденных, полученными из медицинской документации. Ребенку, родившемуся с фенотипическими признаками трисомии хромосомы 21, было проведено цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови, диагноз подтвержден.

По нижеприведенным формулам для каждого НИПТ нами была рассчитана чувствительность (доля истинно положительных результатов в группе больных), специфичность (доля истинно отрицательных результатов в группе здоровых), прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов:

Чувствительность = a /(a + c) (1),

Специфичность = d /(b + d) (2),

Прогностическая ценность положительного результата = a /(a + b) (3),

Прогностическая ценность отрицательного результата = d /(c + d) (4),

где a — число истинно положительных случаев, b — число ложно положительных случаев, c — число ложно отрицательных случаев, d — число истинно отрицательных случаев.

При расчете этих показателей исключены случаи, в которых не удалось получить данные о кариотипе или состоянии здоровья родившегося ребенка.

Результаты

При НИПТ 5076 женщин высокий риск ХА был определен в 144 случаях, из них в 89 по трисомии 21, в 14 по трисомии 18, в 10 по трисомии 13 и в 26 по аномалиям половых хромосом.

В 134 случаях из 144 с высоким риском ХА по данным НИПТ, была проведена инвазивная пренатальная диагностика (ИПД) и проанализирован кариотип плода, 10 пациенток от проведения ИПД отказались. В 110 случаях наличие у плода ХА было подтверждено цитогенетически, выявлено 78 случаев трисомии 21, 12 случаев трисомии 18 и 4 случая трисомии 13, 15 случаев моносомии X и один случай микроделеции X (подтвержден путём aCGH, Xp22.33, 800 т.п.н.). Нормальные кариотипы были получены в 24 наблюдениях (7 — при высоком риске трисомии 21, 6 — трисомии 13, 8 — моносомии X, 1 — трисомии 18, 1 — синдрома Клайнфельтера, 1 — триплоидии), таким образом доля ложноположительных результатов составила 17,9% от прошедших инвазивное обследование.

От инвазивной пренатальной диагностики отказалось 10 пациенток с высоким риском ХА по данным НИПТ. В 1 наблюдении была диагностирована неразвивающаяся беременность, в 3 наблюдениях беременность была прервана в связи с наличием тяжелых пороков развития плода по данным УЗИ, от цитогенетического исследования абортивного материала пациентки также отказались. В 6 случаях произошли своевременные роды, у одного ребенка диагностирована трисомия хромосомы 21 (при высоком риске трисомии 21), 5 детей родились с нормальным фенотипом и по данным катамнестического наблюдения развиваются без особенностей (3 наблюдения — высокий риск трисомии 21, 1 наблюдение — высокий риск трисомии 18, 1 — высокий риск моносомии X).

У 4930 из 4932 женщин без повышенного риска ХА плода по результатам НИПТ беременность завершилась родами ребенком с нормальным фенотипом. Двум беременным была проведена инвазивная диагностика в связи с наличием УЗ-маркеров хромосомной патологии и выявлена трисомия 21, в связи с чем беременности были прерваны. В обоих случаях ложноотрицательных результатов НИПТ фракция фетальной ДНК не превышала 4,6%.

Параметрами, характеризующими тесты НИПТ, являются чувствительность, специфичность, а также прогностическая ценность положительного и отрицательного результата. Чувствительность большинства методов заявляется разработчиками коммерческих тестов близкой к 100% или даже 100% по некоторым хромосомам, специфичность — более 99%. Однако полноценное сравнение чувствительности и специфичности различных тестов затруднено вследствие использования разработчиками различных протоколов проведения исследований и клинических испытаний, а также различий выборок обследованных пациентов. Более того, увеличение числа проведенных исследований также приводит к перманентной корректировке значений чувствительности и специфичности используемых НИПТ.

Используя приведенные выше формулы, мы произвели расчет параметров используемых НИПТ в собственной выборке, которые составили (табл. 1): чувствительность с учетом риска всех ХА суммарно (трисомии 21, трисомии 13, трисомии 18, аномалий половых хромосом): НИПТ Harmony 94,7%, специфичность 99,3%, чувствительность НИПТ Panorama 98,8%, специфичность 99,6%.

Необходимо отметить, что все большую актуальность и распространенность приобретают такие критерии оценки тестов как прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР, в англоязычной литературе PPV) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР, в англоязычной литературе NPV). ПЦПР — это вероятность наличия анеуплоидии (хромосомной патологии) при положительном результате НИПТ. Соответственно, ПЦОР — это вероятность отсутствия хромосомной патологии при отрицательном результате НИПТ. Одно из существенных качественных отличий ПЦПР и ПЦОР от показателей чувствительности и специфичности заключается в том, что чувствительность и специфичность не зависят от частоты, тогда как при расчете ПЦПР и ПЦОР учитывается как чувствительность и специфичность теста, так и распространенность патологии в выборке обследуемых, поэтому в группах с высоким и низким риском эти значения будут не одинаковыми. Чтобы проиллюстрировать это представим ПЦПР и ПЦОР в отличном от приведенном в формулах (3) и (4) альтернативным представлении:

ПЦПР = (чувствительность * распространенность в обследованной группе) / [(чувствительность x распространенность в обследованной группе) + (1 - специфич-

ность) * (1 - распространенность в обследованной группе)],

ПЦОР = [специфичность * (1 - распространенность в обследованной группе)] / [(1 - чувствительность) * распространенность в обследованной группе + специфичность * (1 - распространенность в обследованной группе)].

Распространенность ХА в группах высокого и низкого риска, а также в любых формируемых для обследования группах индивидуальна, это и влияет на результаты ПЦПР и ПЦОР. Значения ПЦПР и ПЦОР могут варьировать в зависимости от подходов, используемых для формирования групп обследуемых. В связи с этим значения ПЦПР и ПЦОР, как правило, малодоступны в литературе. Рассчитанные значения прогностических ценностей полученных результатов для групп высокого и низкого риска приведены в табл. 2. В группу высокого риска были включены пациентки в возрасте 35 лет и старше, с риском по ПС <1:100, с УЗИ-маркерами ХА плода. Как видно из табл. 2, в случае НИПТ Harmony, для группы низкого риска ПЦПР составляет 37,5%, что можно объяснить назначением в проведенном безвыборочном обследовании НИПТ Harmony женщинам из группы ЭКО. Акцентируем внимание, что наблюдаемые значения обусловлены не характеристиками отдельных НИПТ, а особенностями формирования обследуемых групп.

Необходимость повторного забора биоматериала из-за низкой доли вкДНК плода, а также отсутствие результата после повторного забора составляли соответственно 2,9% и 0,6% для НИПТ Panorama и 3,4% и 1,2% для НИПТ Harmony, причем в одном случае отсутствия результата в дальнейшем у плода была диагностирована трисомия хромосомы 18.

Несмотря на то, что из всех скрининговых методов выявления ХА плода методы НИПТ имеют наибольшую чувствительность и специфичность, «золотым стандартом» для подтверждения анеуплоидии остается ИПД. Необходимо еще раз акцентировать внимание, что НИПТ является скрининговым, а не диагностическим инструментом, 100% специфичность НИПТ недостижима при исследовании одной только вкДНК вследствие наличия такой биологической причины как плацентарный мозаицизм. Выбор хромосом, включаемых в анализ при НИПТ, обусловливается целым рядом критериев (частотой встречаемости, нелетальностью аберраций во время беременности, склонностью к «ускользанию» от выявления при общепринятом скрининге, в том числе УЗИ, патогенностью данной ХА). Трисомии по хромосомам 21, 18 и 13 являются одними из самых частых ХА и приводят к ранней смертности или инвалидности. В своих рекомендациях от 2016 г. ACMG не рекомендуют использовать НИПТ для выявлений анеуплоидии по хромосомам, отличным от 21, 18 и 13 [18, 19]. Исследование половых хромосом имеет меньшую точность и должно рассматриваться в совокупности с другими показателями. Следует также иметь в виду, что их анализ может производиться пациентами с целью выбора пола плода, что этически неприемлемо.

При проведении теста Panorama результаты секвенирования обрабатываются с использованием алгоритма NATUS [16], позволяющего также выявлять триплоидию как материнского, так и отцовского происхождения. В нашем исследовании были выявлены 4 образца с высоким риском триплоидии, два случая были подтверждены цитогенетически, в одном случае был диагностирован нормальный кариотип плода и одна пациентка отказалась от инвазивной диагностики. Кроме

Таблица 1

Рассчитанные значения чувствительности, специфичности и прогностической ценности предсказанных результатов для используемых тестов

НИПТ	Число сделанных тестов	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата	Повторный забор биоматериала (число случаев)
Harmony	1710	95,2%	99,3%	64,5%	99,9%	3,8%
Panorama	3366	98,9%	99,4%	83,6%	99,9%	2,6%

Таблица 2

Расчет значений прогностических ценностей предсказанных результатов для групп высокого и низкого риска (по результатам ПС)

НИПТ	Группа риска	Число обследованных	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
Harmony	Высокая	995	77,3%	99,9%
Harmony	Низкая	715	37,5%	100%
Panorama	Высокая	1926	85,6%	99,9%
Panorama	Низкая	1440	78,9%	100%

того, при исследовании были выявлены случаи с низкой долей вкДНК плода, что оказало влияние на результаты НИПТ: 2 наблюдения трисомии 21 и одно наблюдение трисомии 18, выявленное при отсутствии результата НИПТ в связи с низкой фракцией вкДНК. Во всех случаях фракция фетальной ДНК не превышала 4,6%. Интересно, что анеуплоидии по-разному влияют на долю фетальной ДНК. В случае трисомии 21 отмечено увеличение фетальной фракции, тогда как в случае трисомий 13 и 18, а также моносомии хромосомы X отмечено уменьшение фетальной фракции по сравнению с эуплоидами [20]. Однако различия доли фетальной ДНК в группах высокого, среднего и низкого риска не найдены [9].

Ложноотрицательные и ложноположительные результаты НИПТ обусловлены главным образом плацентарным мозаицизмом, он обнаруживается в 1—2% случаев исследования образцов ворсин хориона и 0,1—0,3% случаев исследований амниоцитов [21].

Заключение

Благодаря высокой чувствительности и специфичности НИПТ является современным методом скрининга «традиционных» анеуплоидий — 21, 18 и 13 хромосом, в меньшей степени скрининга аномалий половых хромосом. Разные НИПТ подходят для применения в отличающихся клинических ситуациях: например, НИПТ Harmony (Ariosa) подходит для скрининга при двойне и донорской программе в случае проведения ЭКО, а НИПТ Panorama (Natera) имеет меньшую зависимость от доли вкДНК плода, а значит может быть использован для исследования на чуть более ранних сроках и позволяет определять триплоидии.

Список литературы

1. Jenderny J. Chromosome aberrations in a large series of spontaneous miscarriages in the German population and review of the literature. Mol Cytogenet. 2014;7:38.

2. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 1997;350(9076):485-7.

3. Tjoa ML, Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O, et al. Trophoblastic oxidative stress and the release of cell-free feto-placental DNA. Am J Pathol. 2006;169:400-4.

4. McLaren J, Taylor DJ, Bell SC. Increased incidence of apoptosis in non-labour-affected cytotrophoblast cells in term fetal membranes overlying the cervix. Hum Reprod. 1999;14:2895-900.

5. Guibert J, Benachi A, Grebille AG, et al. Kinetics of SRY gene appearance in maternal serum: detection by real time PCR in early pregnancy after assisted reproductive technique. Hum Reprod. 2003;18(8):1733.

6. Taglauer ES, Wilkins-Haug L & Bianchi DW. Review: cell-free fetal DNA in the maternal circulation as an indication of placental health and disease. Placenta. 2014;28:S6-S68.

7. Wang E, Batey A, Struble C, et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. Prenat. Diagn. 2013;33(7):662-6.

8. Krishna I, Badell M, Loucks TL, et al. Adverse perinatal outcomes are more frequent in pregnancies with a low fetal fraction result on noninvasive prenatal testing. Prenat Diagn. 2016;36(3):210-5.

9. Hudecova I, Sahota D, Heung MM, et al. Maternal Plasma Fetal DNA Fractions in Pregnancies with Low and High Risks for Fetal Chromosomal Aneuploidies. PLoS One. 2014;9(2):e88484.

10. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, et al. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. Proc Natl AcadSci USA. 2008;105(42):16266-71.

11. Sparks AB, Wang ET, Struble CA, et al. Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy. Prenat Diagn. 2012;32(1):3-9.

12. Sparks AB, Struble CA, Wang ET et al. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(4):319.e1-9.

13. Stokowski R, Wang E, White K, et al. Clinical performance of non?invasive prenatal testing (NIPT) using targeted cell?free DNA analysis in maternal plasma with microarrays or next generation sequencing (NGS) is consistent across multiple controlled clinical studies. Prenat Diagn. 2015;35(12):1243-6.

14. Nicolaides KH, Syngelaki A, del Mar Gil M, et al. Prenatal detection of fetal triploidy from cell-free DNA testing in maternal blood. Fetal Diagn Ther 2014;35:212-7.

15. Sarno L, Revello R, Hanson E, et al. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;47(6):705-11.

16. Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. Prenat Diagn. 2012;32(13):1233-41.

17. Ashoor G, Poon L, Syngelaki A, et al. Fetal Fraction in Maternal Plasma Cell-Free DNA at 11-13 Weeks' Gestation: Effect of Maternal and Fetal Factors. Fetal Diagn Ther 2012;31:237-43.

18. Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, 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):1056-65.

19. Баранова ЕЕ, Беленикин МС, Жученко ЛА, Ижевская ВЛ. Неинвазивные пренатальные тесты: рекомендации 2016 и перспективы. Медицинская Генетика. 2017. №8:3-10.

20. Rava RP, Srinivasan A, Sehnert AJ, Bianchi DW. Circulating fetal cell-free DNA fractions differ in autosomal aneuploidies and monosomy X. Clin Chem. 2014;60(1):243-50.

21. Grati FR. Chromosomal Mosaicism in Human Feto-Placental Development: Implications for Prenatal Diagnosis. J Clin Med. 2014;3(3):809-37.