Предпочтения беременных и врачей в выборе метода пренатального скрининга: мировой опыт

Заяева Е.Е.[1], Баранова Е.Е.[1], Жученко Л.А.[1], Иванова Л.Ю.[2], Ижевская В.Л.[3]

1 — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, г. Москва, 125993, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1
2 — ФГБУН «Федеральный научно-исследовательский социологический центр Российской академии наук»
Россия, Москва, 117218, ул. Кржижановского, д.24/35, к.5
3 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»
Россия, Москва, 115478, ул. Москворечье, д.1

Многие страны внедряют неинвазивное пренатальное тестирование (НИПТ) в систему общественного здравоохранения в качестве контингентного скрининга для беременных, что позволяет повысить эффективность выявления хромосомных аномалий (ХА) у плода и снизить количество необоснованных инвазивных процедур. Анализ литературных источников показал, что большинство врачей и беременных из групп высокого и промежуточного рисков готовы воспользоваться НИПТ в качестве дополнительного скрининга в связи с его безопасностью, высокой чувствительностью и возможностью раннего получения результатов. Однако обнаружены различия в выборе метода раннего пренатального скрининга ХА между странами, которые зависели от этнических, социо-демографических и религиозных характеристик опрошенных, а также от особенностей политики местного здравоохранения, связанных с необходимостью частичной или полной оплаты пренатального теста и доступностью прерывания беременности. Сделан вывод, что для каждой страны необходимы свои руководства, разработанные с учетом социального контекста, а вопрос о внедрении НИПТ в рутинную практику должен решаться по результатам социологических исследований в больших группах беременных и врачей страны.

Ключевые слова: неинвазивный пренатальный тест, синдром Дауна, эксперимент с дискретным выбором

Для цитирования: Заяева Е.Е., Баранова Е.Е., Жученко Л.А., Иванова Л.Ю., Ижевская В.Л. Предпочтения беременных и врачей в выборе метода пренатального скрининга: мировой опыт. *Медицинская генетика* 2019; 18(6): 3-10.
DOI: 10.25557/2073-7998.2019.06.3-10

Автор для корреспонденции: *Заяева Елизавета Евгеньевна*, **e-mail:** zayaevae@gmail.com
Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №18-013-01175.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.
Поступила: 28.02.2019

Pregnant women's and healthcare professionals' preferences in decision-making process for prenatal screening: world experience

Zaiaeva E.E.[1], Baranova E.E.[1], Zhuchenko L.A.[1], Ivanova L.Yu.[2], Izhevskaya V.L.[3]

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,
Barykadnaya st. 2/1, bild.1, 125993 Moscow, Russia
2 — Federal Center of Theoretical and Applied Sociology of the Russian Academy of Sciences,
Krzhizhanovskogo Street, 24/35, korpus 5, 117218, Moscow, Russia
3 — Federal State Budgetary Institution Research Centre for Medical Genetics,
Moskvorechye st. 1, 115522 Moscow, Russia

Many countries are introducing a non-invasive prenatal test, NIPT, into the public health system as a contingent screening for pregnant women, which improves the detection of chromosomal abnormalities of the fetus and reduces the number of unwarranted invasive procedures. Analysis of the literature showed that the majority of doctors and pregnant women from the high and intermediate risk groups are ready to use NIPT as an additional screening due to its safety, high sensitivity and the possibility of early reception of results. However, there were found differences between countries in choosing the method of prenatal screening for chromosomal abnormalities of the fetus, which depend on the ethnic, sociodemographic and religious characteristics of the respondents, as well as on the peculiarities of the local health policy related to the need for partial or full payment of the prenatal test and the availability of abortion. It was concluded that each country needs its own guidelines, developed with taking into account the social context, and the issue of introducing NIPT into routine practice should be decided by the results of sociological research among large groups of pregnant women and healthcare professionals in the country.

Keywords: non-invasive prenatal test, Down syndrome, discrete choice experiment.

For citation: Zaiaeva E.E., Baranova E.E., Zhuchenko L.A., Ivanova L.Yu., Izhevskaya V.L. Pregnant women's and healthcare professionals' preferences in decision-making process for prenatal screening: world experience. *Medicinskaya genetika* [*Medical genetics*] 2019; 18(6): 3-10. (In Rus).
DOI: 10.25557/2073-7998.2019.06.3-10

Corresponding author. *Zaiaeva Elizaveta*, **e mail:** zayaevae@gmail.com
Funding. The study was performed with support from the Russian Foundation for Basic Research (project № №18-013-01175).
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Accepted: 28.02.2019

Введение

Врожденные и наследственные болезни встречаются примерно у 2—3% новорожденных и часто имеют неблагоприятный исход, поэтому пренатальная диагностика играет важную роль в системе здравоохранения [1]. В связи с всё более частым применением новых технологий в пренатальной диагностике и всё большей их доступностью возникает ряд проблем, которые обсуждаются профессиональным сообществом в разных странах. Высокая эффективность неинвазивных пренатальных ДНК-тестов для выявления частых хромосомных анеуплоидий, отсутствие риска для плода, безопасность и доступность могут повлечь за собой отношение к подобному тестированию, как к «рутине», недооценке неполноты объема получаемой информации о состоянии здоровья плода. Между тем, чем шире предлагается тест, тем сложнее принять решение потенциальным родителям и тем профессиональнее должно быть медико-генетическое консультирование, тем больше ответственности берет на себя врач-генетик.

В соответствии с Приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н все беременные в России должны пройти ранний комбинированный пренатальный скрининг (РПС) на частые хромосомные аномалии (ХА) (трисомии по хромосомам 21, 18, 13) и врожденные пороки развития (ВПР) у плода [2]. РПС в сроке беременности 11—14 недель заключается в проведении экспертного ультразвукового исследования (УЗИ) и определении в крови беременной концентрации биохимических маркеров ХА у плода (PAPP-A, св. b-ХГЧ) с последующим программным комплексным расчетом индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией [3]. По результатам «Аудита-2016» в субъектах Российской Федерации, чувствительность РПС по выявлению трисомии хромосомы 21 в целом по России составила 83% [4], а по данным зарубежной литературы комбинированный пренатальный скрининг может выявить 90% плодов с синдромом Дауна и имеет 5% ложноположительных результатов. РПС включен в алгоритм массовой пренатальной диагностики в России и проводится всем женщинам на безвозмездной основе.

Дополнительным скрининговым тестом в 1 триместре беременности является высокочувствительный неинвазивный пренатальный тест (НИПТ) методом высокопроизводительного секвенирования (секвенирование следующего поколения, Next Generation Sequencing, NGS). Метод может быть использован с 9—10-й недели беременности и наиболее точен в отношении трисомии по хромосоме 21 – синдрома Дауна; чувствительность НИПТ для трисомии 21 составляет 99% при доле ложноположительных результатов 0,04% [5—7]. Тест может быть использован для выявления других хромосомных аномалий (трисомии 18, трисомии 13, анеуплоидий по половым хромосомам), но с меньшей чувствительностью и специфичностью. Возможно существенное расширение спектра скринируемых хромосомных нарушений: определение микроделеционных синдромов и моногенной патологии [8, 9]. На данный момент в России НИПТ доступен только на коммерческой основе, тогда как в некоторых странах мира он уже введен в систему общественного здравоохранения [10,11].

В связи с тем, что стандартный РПС основан на оценке косвенных маркеров ХА плода, он имеет ограничения по чувствительности и специфичности. Поэтому даже при соблюдении сроков обследования РПС позволяет отнести в группу риска для последующего проведения инвазивной диагностики лишь около 80% беременностей плодами с трисомией по хромосоме 21 [12]. НИПТ основан на прямом анализе внеклеточной ДНК плода в крови матери, что приводит к повышению его чувствительности и снижению количества ложноположительных результатов.

Скрининг-тесты не дают ответа «да/нет», поэтому при высоком риске ХА у плода (индивидуальный риск 1/100 и выше) беременная направляется на диагностический инвазивный тест (хорионбиопсия, амниоцентез) для цитогенетического исследования биологического материала плода. При этом в случае установления у беременной высокого риска ХА по данным РПС подтвердятся примерно 30% диагнозов трисомии 21 у плода [12], в то время как после проведения НИПТ этот диагноз подтверждается в 99% случаев.

Исходя из этого считается, что НИПТ позволяет выявлять синдром Дауна с большей чувствительностью и имеет меньший процент ложноположительных результатов по сравнению с РПС, что приводит к увеличению количества выявленных случаев трисомии 21 и уменьшению количества необоснованных инвазивных процедур.

Моделирование выбора дискретных характеристик методов пренатального тестирования

НИПТ стремительно меняет систему пренатального скрининга во всем мире. Некоторые страны стремятся к внедрению НИПТ в программы раннего массового пренатального скрининга ХА, выполняемые в системе общественного здравоохранения. Однако перед широким внедрением генетических технологий в клиническую рутинную практику необходимо изучить предпочтения в выборе скрининговых и диагностических тестов в группах врачей и беременных и разработать механизмы для включения метода в схемы пренатального обследования. При проведении социологических исследований в системе общественного здравоохранения проводится экспериментальное моделирование выбора дискретных характеристик (discrete choice experiment, DCE) теста. Предложив участникам тестирования выбрать между рядом гипотетических тестов с различными характеристиками, организаторы DCE могут выявить, какие характеристики теста влияют на выбор респондента и получить представление о наиболее вероятном выборе в реальной жизни [13]. Эксперименты с выбором дискретных характеристик пренатальных тестов проводились во многих странах мира и помогли выявить общие закономерности в предпочтениях и выборе тестов беременными и врачами. Вместе с тем, трудно полностью экстраполировать зарубежный опыт в этой сфере в российское здравоохранение, так как в ходе проведения DCE во многих странах было доказано существенное влияние этнических, культурных, социальных, этических, религиозных установок на выбор различных характеристик тестов.

Ключевые предпочтения в выборе методов пренатального тестирования беременными и врачами

В качестве дискретных характеристик пренатальных тестов выступают чувствительность теста, гестационный срок, в котором получен результат, риск потери беременности, объем получаемой информации (тест только для выявления синдрома Дауна или с наличием дополнительной информации по другим хромосомным аномалиям), а также стоимость теста. Выбранные характеристики тестов в значительной степени отражают разницу между пренатальными скрининговыми тестами и позволяют определить ключевые предпочтения респондентов.

В исследовании Hill с соавт. [14] в Великобритании, в котором приняли участие 335 женщин и 181 врач, было показано, что беременные в выборе скринингового теста на синдром Дауна больше всего ценят безопасность, а для врачей приоритетными являются его чувствительность и получение результата в более ранние сроки гестации. В статье [15] представлены результаты опроса респондентов из девяти стран: Канады, Дании, Исландии, Израиля, Италии, Нидерландов, Португалии, Сингапура и Великобритании. Опросник состоял из трех разделов: (1) вопросы о пренатальном тестировании, (2) таблицы с гипотетическими тестами с различными дискретными характеристиками **(рис. 1)**, (3) демографические характеристики респондента. Дизайн DCE в этом исследовании был составлен согласно подходу Street и Bugress, а анализ проведен с использованием логистической регрессионной модели. Было проанкетировано 2707 беременных и 1275 врачей. В результате было показано, что женщины предпочитают безопасный тест с дополнительной информацией о риске ХА у плода, в то время как врачи выбирают тест с высокой чувствительностью и получением результата в наиболее раннем сроке гестации. Эта разница важна, и врачи должны учитывать, что их ожидания от тестирования отличаются от ожиданий женщин, которых они консультируют. Также оказалось, что и врачи и беременные в большинстве случаев выбирают НИПТ, однако врачи чаще женщин отдают предпочтение инвазивному тесту. Аналогичные результаты получены при тестировании женщин и врачей в Нидерландах [16].

В результате исследования были выявлены различия в выборе тестов представителями разных стран. Например, в Израиле, Италии, Португалии и Сингапуре зарегистрирована значимая доля врачей (более 30%), которые отдают предпочтение инвазивной диагностике. К тому же женщины из Италии и Португалии отдавали предпочтение получению наиболее полной информации о состоянии здоровья плода, что также свидетельствует, что в данных странах инвазивная диагностика более востребована. Авторы сделали выводы, что для каждой страны необходимы свои руководства, разработанные с учетом социального контекста.

Помимо предоставления выбора между разными тестами, крайне важным является включение в анкету варианта «отказаться от теста». В исследовании [15] было показано, что большая доля женщин из Израиля

и Нидерландов готова отказаться от любого скринингового теста по выявлению синдрома Дауна. В других исследованиях [16,17] было показано, что даже при наличии возможности выбора НИПТ треть из анкетируемых из Нидерландов и США отказались от проведения скрининга на синдром Дауна у плода.

Влияние социо-демографических, этнических, культурных и экономических характеристик респондентов на выбор метода пренатального тестирования

В США было проведено крупное онлайн исследование, которое позволило оценить, какие дополнительные характеристики влияют на выбор НИПТ для скрининга трисомий [18]. Перед прохождением тестирования респонденты онлайн получали информацию о трисомиях 21, 13 и 18, а также о существующих на данный момент скрининговых методах, их возможностях, преимуществах и стоимости. Обязательным условием прохождения анкетирования являлось полное заполнение всех запрашиваемых анкетой демографических характеристик. В исследование было включено 3164 респондента. По результатам данного исследования оказалось, что НИПТ чаще выбирают респонденты с высшим образованием, большим доходом, наличием страховки, а также иудеи. Заинтересованность иудеев в проведении НИПТ, вероятно, связана с частым проведением ими анализа на носительство болезни Тея-Сакса, то есть их знакомством с генетическими тестами. Дополнительно было обнаружено, что в проведении НИПТ заинтересованы те, кто уже бывал на приеме вра-

А

Дискретные характеристики тестов	Уровни выбора
Чувствительность	95%, 99%, 100%
Гестационный срок получения результатов (в неделях)	9, 11, 13
Риск потери беременности	Низкий риск (1%), нет риска
Информативность теста	Получение информации только по трисомиям 21, 18, 13 Получение информации по трисомиям 21, 13, 18, а также по другим состояниям, которые могут привести к нарушениям обучения, нарушениям развития и другим проблемам со здоровьем

Б

Вариант 1	Тест А	Тест Б
Чувствительность	95%	100%
Гестационный срок получения результатов	9 недель	11 недель
Риск потери беременности	Низкий риск (1%)	Нет риска
Информативность теста	Наличие дополнительной информации	Только трисомии 21, 13, 18

Проведение какого теста для вас наиболее предпочтительно?
Тест А ☐ Тест Б ☐ Никакой ☐

Рис. 1. Пример дизайна DCE с выбором дискретных характеристик теста [15]. (А) Дискретные характеристики пренатальных тестов и уровни выбора; (Б) Пример таблицы с выбором между двумя гипотетическими тестами.

ча-генетика и знаком с генетическими тестами. Не заинтересованными в проведении НИПТ оказались представители коренных народов Америки и Аляски, а также респонденты любого вероисповедания, которые указывали, что они религиозны. Отдельно рассматривались демографические характеристики, влияющие на рассмотрение возможности прерывания беременности. Респонденты более старшего возраста, с высшим образованием, с большим доходом, а также выходцы из азиатских стран не исключали для себя возможность прерывания беременности по медицинским показаниям, в то время как афроамериканцы, протестанты и мормоны чаще от неё отказывались.

Похожие результаты получены и в более поздних работах в Великобритании, Австралии, Нидерландах и других странах [19,23,27]. В исследовании Hill с соавт. [15] также были сделаны выводы о влиянии демографических характеристик на предпочтения в выборе метода пренатального скрининга. Как говорилось раннее, в Италии женщины чаще отдают предпочтение получению наиболее полной информации в отличие от женщин из других стран. Этот факт можно объяснить тем, что средний возраст женщин, принявший участие в исследовании в Италии, составил 36,2 года, в то время как в других странах 27,0–31,4 года. Помимо этого, было определено, что женщины из Израиля в связи с культурными установками почти всегда отказываются от проведения любого скрининга.

В Великобритании на большой выборке беременных (6782 женщин с одноплодной беременностью) были получены схожие результаты по ключевым предпочтениям и влиянию дополнительных характеристик на их выбор [20]. Показано, что в одинаковых условиях доступности медицинских услуг выбор пренатального теста зависит от расы и социально-демографических характеристик. Так, в группе высокого риска по ХА у плода чаще отказывались от инвазивной диагностики женщины–выходцы из Вест-Индии, имевшие беременности ранее. В группе промежуточного риска от проведения НИПТ отказалось 8,3% женщин, из которых 62% аргументировали свой отказ тем, что их устраивает полученный результат комбинированного РПС и они не хотят подвергать себя беспокойному ожиданию результатов дополнительных тестов и инвазивной диагностики, 26% не собирались прерывать беременность ни при каких условиях, 10% считали НИПТ экспериментальным методом и не хотели участвовать в исследовании, 2% не хотели, чтобы их кровь отправляли на исследование в США. В итоге регрессионного анализа авторы выявили, что чаще НИПТ выбирают женщины более старшего возраста и имеющие высшее образование, в то время как женщины из Вест-Индии, курящие и имевшие беременности ранее делают такой выбор реже. Еще одной дополнительной находкой оказалось, что в группе беременных, выбравших инвазивное вмешательство для определения ХА у плода, собирались прервать беременность 86,5% женщин, а среди выбравших НИПТ – 58,4%.

Crombag с соавт. провели исследование для выявления причин низкого охвата беременных (<30%) РПС на синдром Дауна в Нидерландах в сравнении с Англией и Данией, в которых охват РПС в 2014 году составлял 74% и 90% соответственно [21]. Демографические показатели, системы здравоохранения, политика в отношении абортов и сама процедура проведения скрининга в этих странах схожи. Возможными объяснениями сложившейся ситуации в Нидерландах оказались необходимость дополнительной оплаты РПС синдрома Дауна и обязанность врачей спрашивать беременных хотят ли они получить информацию о существующих пренатальных тестах.

Помимо вышеперечисленных причин НИПТ выбирают также из-за психологических аспектов [22]. Это означает, что беременным и врачам легче принять решение в пользу НИПТ из-за безопасности в отношении протекающей беременности и получения достоверных результатов [15, 23, 24]. В странах, где моральный статус плода увеличивается с гестационным сроком беременности, раннее получение результатов теста позволяет семейным парам легче эмоционально и этически принять решение о прерывании беременности [25, 32]. Но даже если пара решает сохранить беременность, результаты НИПТ позволяют подготовиться к рождению ребенка с наследственным заболеванием.

Модели внедрения НИПТ в систему массового РПС ХА

Существует несколько подходов по внедрению НИПТ в бесплатный комбинированный РПС: (1) полностью заменить комбинированный пренатальный скрининг неинвазивным, то есть сделать его тестом первой линии; (2) проведение НИПТ в качестве теста второй линии у женщин с высоким риском; (3) проведение НИПТ только определенному контингенту беременных [20, 22, 28, 31]. Наиболее экономически целесообразным и клинически эффективным зарекомендовал себя подход контингентного скрининга [15, 20, 28, 30]. Такой подход реализован в Великобритании. В ходе контингентного скрининга в исследовании RAPID с 1 ноября 2013 г. по 28 февраля 2015 г. было обследовано 3175 беременных [26]. Все женщины проходили пре- и посттестовое консультирование, имели доступ онлайн к дополнительным информационным материалам. Женщины с высоким риском (риск более 1:150) могли вы-

брать, пройти ли им инвазивную диагностику, неинвазивный скрининг или отказаться от любых дальнейших исследований. Женщинам с промежуточным риском (от 1:151 до 1:1000) предлагалось либо пройти НИПТ, либо отказаться от дальнейших исследований. В результате 17,8% женщин из группы высокого риска выбрали инвазивную диагностику, 74,4% — НИПТ и 7,8% отказались от дальнейших исследований. В группе промежуточного риска выбрали НИПТ 80,3% женщин. По результатам проведенных неинвазивных и инвазивных тестов была выявлена 71 беременная с предполагаемым диагнозом *синдром Дауна у плода*, из них 31% (13/42) после проведения НИПТ и 7% (2/29) после инвазивной диагностики отказались от прерывания беременности, что завершилось рождением 12 детей с синдромом Дауна. Подобная стратегия позволяет сохранить все преимущества комбинированного скрининга, которые заключаются в точном определении гестационного срока, раннем выявлении дефектов развития плода и осложнений беременности, увеличивает процент выявляемости ХА и снижает количество инвазивных процедур. Подобная схема РПС действует также в Дании и Нидерландах, где с 2017 г. НИПТ проводится бесплатно женщинам из групп высокого и промежуточного риска.

В 2014 г. по результатам исследования TRIDENT в Нидерландах НИПТ был введен в систему общественного здравоохранения и проводился всем женщинам с высоким риском. Заранее были дополнительно обучены медицинские работники для проведения пре- и посттестовых консультаций, а также созданы дополнительные информационные материалы, например, сайт http://www.meerovernipt.nl, на котором женщины могли найти дополнительную информацию о доступных возможностях пренатального скрининга. С 2017 г. в Нидерландах НИПТ по трисомии 21 предлагается всем женщинам высокого риска (более 1:300) [27]. Авторы исследования, ссылаясь на свой опыт и опыт Великобритании, считают, что главным условием успешного внедрения НИПТ в рутинную практику является обучение медицинских работников и проведение претестового консультирования женщин для осуществления ими информированного выбора.

В большинстве стран беременные готовы пожертвовать чувствительностью теста для получения его результатов без риска потери беременности, а для врачей приоритетным являются получение результата на ранних сроках беременности и высокая чувствительность метода. В связи с этим для содействия принятию женщинами информированного решения, врачи не должны фокусироваться исключительно на преимуществах в плане безопасности проведения НИПТ, но также должны объяснить его ограничения. В совместных рекомендациях Европейского и Американского обществ генетики человека по применению НИПТ для пренатального скрининга большое внимание уделяется необходимости дополнительного обучения медицинского персонала о возможностях и ограничениях НИПТ и введения пре- и посттестового консультирования беременных обученным медицинским персоналом для повышения информированности пациентов [28]. Данные консультации будут способствовать принятию обоснованного и автономного решения семьями.

Выводы

Благодаря НИПТ появилась возможность увеличить выявляемость частых ХА и уменьшить количество необоснованных инвазивных процедур, к тому же мировая практика показывает, что контингентное тестирование беременных экономически целесообразно и может быть внедрено в рутинную практику. Однако существуют существенные различия между странами в выборе методов РПС врачами и беременными. Такие различия между странами зависят от этнических, культурных, социальных и религиозных установок, а также от политики местного здравоохранения: необходимости частичной или полной оплаты пренатального теста, доступности прерывания беременности. Поэтому вопрос о внедрении НИПТ в рутинную практику, в первую очередь, должен решаться по результатам социологических исследований больших групп беременных и врачей страны. Следует учитывать, что наилучшие результаты давали парные исследования «пациент и врач», в которых можно было оценить предпочтение врачей по использованию того или иного метода и влияние этого предпочтения на особенности медико-генетического консультирования пациентов для определения стратегии и алгоритма пренатального скрининга.

Список литературы

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник. М: Росстат, 2017. 170 с.
2. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий): Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н. Зарегистрировано в Министерстве Юстиции РФ 2 апреля 2013 г. Регистрационный N 27960. Российская газета. 2013; (90/1)
3. Николаидес К.Х. Ультразвуковое исследование в 11–13+6 недель беременности. Перевод с английского А. Михайлова, Е. Некрасовой. Санкт-Петербург: Петрополис, 2007. 144 с.
4. Филиппов О.С., Гусева Е.В., Жученко Л.А., Голошубов П.А., и др. Анализ результатов раннего пренатального скрининга в

субъектах Российской Федерации. Аудит — 2016. Информационное письмо МЗ РФ №15-4/10/2-6024 от 26 сент. 2016 г. под редакцией Байбариной Е.Н. 90 с.
5. Mackie F.L., Hemming K., Allen S., Morris R.K., Kilby M.D. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017; 124(1): 32-46.
6. Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Воскобоева Е.Ю. и др. Реализация мероприятий Национального проекта «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» в Московской области. Российский вестник акушера-гинеколога 2013; (4): 6-12.
7. Gil M.M., Accurti V., Santacruz B., Plana M.N., Nicolaides K.H.. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50(3): 302-314.
8. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U et al. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Nat Acad Sci USA* 2008; 105(42): 16266–16271
9. Wapner R.J., Babiarz J.E., Levy et al Expanding the scope of non-invasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(3): 332. e1-9.
10. Chitty L.S, Lo Y.M.D. Noninvasive Prenatal Screening for Genetic Diseases Using Massively Parallel Sequencing of Maternal Plasma DNA. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5(9): a023085.
11. Кащеева Т.К., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Новые технологии и тенденции развития пренатальной диагностики. Журнал акушерства и женских болезней 2017; 66(2): 33-39
12. Жученко Л.А., Голошубов П.А., Андреева Е.Н., Калашникова Е.А., Юдина Е.В., Ижевская В.Л. Анализ результатов раннего пренатального скрининга, выполняющегося по национальному приоритетному проекту «здоровье» в субъектах российской федерации. Результаты российского мультицентрового исследования «Аудит-2014». *Медицинская генетика* 2014; 13(6): 3-54.
13. Lancsar E., Louviere J. Conducting discrete choice experiments to inform healthcare decision making: a user's guide. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(8): 661-77.
14. Hill M., Fisher J., Chitty L.S., Morris S. Women's and health professionals' preferences for prenatal tests for Down syndrome: a discrete choice experiment to contrast noninvasive prenatal diagnosis with current invasive tests. *Genet Med*. 2012; 14(11): 905-13
15. 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*. 2016; 24(7): 968-75
16. Beulen L., Grutters J.P., Faas B.H. et al. Women's and healthcare professionals' preferences for prenatal testing: a discrete choice experiment. *Prenat Diagn*. 2015; 35(6): 549-57
17. Lewis C., Silcock C., Chitty L.S.. Non-invasive prenatal testing for Down's syndrome: pregnant women's views and likely uptake. *Public Health Genomics* 2013; 16: 223–232.
18. Sayres L.C., Allyse M., Goodspeed T.A., Cho M.K.. Demographic and experiential correlates of public attitudes towards cell-free fetal DNA screening. *J Genet Couns* 2014; 6: 957–67
19. Hui L., Barclay J., Poulton A., Hutchinson B. et al. Prenatal diagnosis and socioeconomic status in the non-invasive prenatal testing era: A population-based study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2018; 58(4), 404–410
20. Gil M.M., Giunta G., Macalli E.A., Poon L.C., Nicolaides K.H. UK NHS pilot study on cell-free DNA testing in screening for fetal trisomies: factors affecting uptake. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45(1): 67-73.
21. 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.
22. Griffin B., Edwards S., Chitty L.S., Lewis C. Clinical, social and ethical issues associated with non-invasive prenatal testing for aneuploidy. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2018; 39(1): 11-18
23. van Schendel R.V., Kleinveld J.H., Dondorp W., 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
24. Bianchi D.W. Pregnancy: prepare for unexpected pre- natal test results. *Nature* 2015; 522: 29–30.
25. Isaacs D. Moral status of the fetus: fetal rights or maternal autonomy? *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 58–9
26. 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
27. van Schendel R.V., Dondorp W.J., Timmermans D.R. et al: NIPT-based screening for Down syndrome and beyond: what do pregnant women think? *Prenat Diagn* 2015; 35: 598–604.
28. 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(11): 1438–1450
29. Nicolaides K.H., Syngelaki A., Poon L.C. et al. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35: 185–192.
30. Gil M.M., Revello R., Poon L.C., Akolekar R., Nicolaides K.H. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 47(1): 45-52.
31. Lund I.C.B., Becher N., Petersen O.B., et al. Preferences for prenatal testing among pregnant women, partners and health professionals. *Dan Med J*. 2018; 65(5).
32. Tiller G.E., Kershberg H.B., Goff J., et al. Women's views and the impact of noninvasive prenatal testing on procedures in a managed care setting. *Prenat Diagn*. 2015; 35(5): 428-33.

References

1. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaychenko N.M. i dr. Zdravookhranenie v Rossii. 2017: Statisticheskiy sbornik. [Healthcare in Russia. 2017. Statistical paper] Moscow: Rosstat, 2017. 170 p. (In Russ.)
2. Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu «akusherstvo i ginekologiya (za isklyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy): Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 1 noyabrya 2012 g. № 572n. Zaregistrirovano v Ministerstve Yustitsii RF 2 aprelya 2013 g. Registratsionnyy N 27960. [On the approval of the procedure for providing medical care in the profile of "obstetrics and gynecology (with the exception of the use of assisted reproductive technologies): Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 1, 2012 No. 572n. Registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on April 2, 2013. Registration N 27960]. Rossiyskaya gazeta. 2013; (90/1) (In Russ.)
3. Nikolaides K.Kh. Ul'trazvukovoe issledovanie v 11–13+6 nedel' beremennosti [Ultrasound examination at 11-13 + 6 weeks of pregnancy]. Translation from English by A. Mikhaylova, E. Nekrasovoy. Sankt-Petersburg: Petropolis, 2007. 144 p. (In Russ.)
4. Filippov O.S., Guseva E.V., Zhuchenko L.A., Goloshubov P.A., i dr. Analiz rezul'tatov rannego prenatal'nogo skrininga v sub"ektakh Rossiyskoy Federatsii. Audit – 2016 [Analysis of the results of early prenatal screening in the subjects of the Russian Federation. Audit – 2016]. Information letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4 / 10 / 2-6024 dated 26 September 2016 edited by Baybarina E.N. 90 p. (In Russ.)

5. Mackie F.L., Hemming K., Allen S., Morris R.K., Kilby M.D. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017; 124(1): 32-46.
6. Zhuchenko L.A., Andreeva E.N., Voskoboeva E.Yu. i dr. Realizatsiya meropriyatiy Natsional'nogo proekta «Prenatal'naya (dorodovaya) diagnostika narusheniy razvitiya rebenka» v Moskovskoy oblasti. [Implementation of the activities of the National project "Prenatal (antenatal) diagnosis of developmental disorders of the child" in the Moscow region]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]* 2013; (4): 6-12. (In Russ.)
7. Gil M.M., Accurti V., Santacruz B., Plana M.N., Nicolaides K.H.. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50(3): 302-314.
8. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U et al. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Nat Acad Sci USA* 2008; 105(42): 16266–16271
9. Wapner R.J., Babiarz J.E., Levy et al Expanding the scope of non-invasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(3): 332. e1-9.
10. Chitty L.S, Lo Y.M.D. Noninvasive Prenatal Screening for Genetic Diseases Using Massively Parallel Sequencing of Maternal Plasma DNA. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5(9): a023085.
11. Kashcheeva T.K., Kuznetsova T.V., Baranov V.S. Novye tekhnologii i tendentsii razvitiya prenatal'noy diagnostiki [New technologies and trends in the development of prenatal diagnosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney [Journal of obstetrics and women's diseases]* 2017; 66(2): 33-39. (In Russ.)
12. Zhuchenko L.A., Goloshubov P.A., Andreeva E.N., Kalashnikova E.A., Yudina E.V., Izhevskaya V.L. Analiz rezul'tatov rannego prenatal'nogo skrininga, vypolnyayushchegosya po natsional'nomu prioritetnomu proektu «zdorov'e» v sub"ektakh rossiyskoy federatsii. Rezul'taty rossiyskogo mul'titsentrovogo issledovaniya «Audit-2014» [Analysis of the results of early prenatal screening activities of the national priority project "Health" in the subjects of the Russian Federation. Results of the Russian multicenter study "Audit 2014"]. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2014; 13(6): 3-54. (In Russ.)
13. Lancsar E., Louviere J. Conducting discrete choice experiments to inform healthcare decision making: a user's guide. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(8): 661-77.
14. Hill M., Fisher J., Chitty L.S., Morris S. Women's and health professionals' preferences for prenatal tests for Down syndrome: a discrete choice experiment to contrast noninvasive prenatal diagnosis with current invasive tests. *Genet Med*. 2012; 14(11): 905-13
15. 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*. 2016; 24(7): 968-75
16. Beulen L., Grutters J.P., Faas B.H. et al. Women's and healthcare professionals' preferences for prenatal testing: a discrete choice experiment. *Prenat Diagn*. 2015; 35(6): 549-57
17. Lewis C., Silcock C., Chitty L.S.. Non-invasive prenatal testing for Down's syndrome: pregnant women's views and likely uptake. *Public Health Genomics* 2013; 16: 223–232.
18. Sayres L.C., Allyse M., Goodspeed T.A., Cho M.K.. Demographic and experiential correlates of public attitudes towards cell-free fetal DNA screening. *J Genet Couns* 2014; 6: 957–67
19. Hui L., Barclay J., Poulton A., Hutchinson B. et al. Prenatal diagnosis and socioeconomic status in the non-invasive prenatal testing era: A population-based study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2018; 58(4), 404–410
20. Gil M.M., Giunta G., Macalli E.A., Poon L.C., Nicolaides K.H. UK NHS pilot study on cell-free DNA testing in screening for fetal trisomies: factors affecting uptake. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45(1): 67-73.
21. 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.
22. Griffin B., Edwards S., Chitty L.S., Lewis C. Clinical, social and ethical issues associated with non-invasive prenatal testing for aneuploidy. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2018; 39(1): 11-18
23. van Schendel R.V., Kleinveld J.H., Dondorp W., 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
24. Bianchi D.W. Pregnancy: prepare for unexpected pre- natal test results. *Nature* 2015; 522: 29–30.
25. Isaacs D. Moral status of the fetus: fetal rights or maternal autonomy? *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 58–9
26. 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
27. van Schendel R.V., Dondorp W.J., Timmermans D.R. et al: NIPT-based screening for Down syndrome and beyond: what do pregnant women think? *Prenat Diagn* 2015; 35: 598–604.
28. 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(11): 1438–1450
29. Nicolaides K.H., Syngelaki A., Poon L.C. et al. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35: 185–192.
30. Gil M.M., Revello R., Poon L.C., Akolekar R., Nicolaides K.H. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 47(1): 45-52.
31. Lund I.C.B., Becher N., Petersen O.B., et al. Preferences for prenatal testing among pregnant women, partners and health professionals. *Dan Med J*. 2018; 65(5).
32. Tiller G.E., Kershberg H.B., Goff J., et al. Women's views and the impact of noninvasive prenatal testing on procedures in a managed care setting. *Prenat Diagn*. 2015; 35(5): 428-33.