



Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг методом высокопроизводительного секвенирования у беременных с акушерской патологией

Г. Т. Сухих, Н. К. Тетруашвили, Д. Ю. Трофимов, Л. В. Ким, И. Ю. Барков, Е. С. Шубина,
Н. Г. Парсаданян, Н. И. Федорова, А. Ю. Гольцов, Н. В. Александрова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

Цель исследования: оценка эффективности неинвазивного пренатального ДНК-скрининга (НИПС) методом высокопроизводительного секвенирования для выявления трисомий по хромосомам 21, 18 и 13 и половых хромосом плода в образцах крови женщин с отягощенным акушерским анамнезом и осложненным течением данной беременности.

Материалы и методы. Результаты НИПС были получены для 506 беременных в сроках 11–17 недель методом высокопроизводительного секвенирования.

Результаты. При исследовании ДНК плода в плазме беременной с использованием высокопроизводительного секвенирования были правильно идентифицированы все случаи аутосомных трисомий по 21-й, 18-й, 13-й хромосомам, синдром Тернера, у всех плодов правильно определен пол.

Заключение. Исследование показало, что НИПС является точным методом обнаружения ХА плода начиная с ранних сроков беременности, позволяет определять ХА у женщин из группы низкого риска и может быть рекомендован в качестве высокоэффективного метода пренатального скрининга.

Ключевые слова: неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг, анеуплоидии, свободная дезоксирибонуклеиновая кислота, беременность, скрининг, угрожающий выкидыш.

Next-Generation Sequencing Technologies As a Noninvasive Prenatal DNA Screening Method in Pregnant Women with Obstetric Disorders

G. T. Sukhikh, N. K. Tetrushvili, D. Yu. Trofimov, L. V. Kim, I. Yu. Barkov, Ye. S. Shubina,
N. G. Parsadanyan, N. I. Fedorova, A. Yu. Goltsov, N. V. Alexandrova

V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Study Objective: To assess the efficacy of next-generation sequencing technologies as a method for noninvasive prenatal DNA screening for trisomy 21, 18, and 13 and sex chromosome trisomies in blood samples collected from pregnant women with poor obstetric history and complications in the current pregnancy.

Materials and Methods: Noninvasive prenatal DNA screening was performed using next-generation sequencing in 506 pregnant women at between weeks 11 and 17 of gestation.

Study Results: When next-generation sequencing techniques were used to evaluate fetal DNA in maternal blood, gender was correctly determined in all fetuses, and all cases of autosomal trisomy 21, 18, and 13, as well as Turner's syndrome, were correctly detected.

Conclusion: Noninvasive prenatal DNA screening is an accurate method for detecting fetal chromosomal aberrations (CA) starting in early pregnancy. It can identify CA in low-risk women and may be recommended as a highly effective prenatal screening technique.

Keywords: noninvasive prenatal DNA screening, aneuploidies, free deoxyribonucleic acid, pregnancy, screening, threatened abortion.

Хромосомные анеуплоидии (ХА) — генетическая патология, при которой число хромосом в клетке некратно основному набору. Они становятся причиной высокой

перинатальной смертности и инвалидности детей. Трисомия по 21-й хромосоме приводит к синдрому Дауна, трисомия по 18-й — к синдрому Эдвардса, а синдром Патау возникает

Александрова Наталья Владимировна — д. б. н., старший научный сотрудник ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: alexandrova.ncagip@gmail.com

Барков Илья Юрьевич — врач — лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: i_barkov@orapina4.ru

Гольцов Андрей Юрьевич — научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: g_goltsov@orapina4.ru

Ким Людмила Викторовна — аспирант второго отделения акушерской патологии беременности ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: kimika@list.ru

Парсаданян Нанэ Геворговна — к. м. н., акушер-гинеколог второго отделения акушерской патологии беременности ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: n_parsadanyan@orapina4.ru

Сухих Геннадий Тихонович — академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: g_sukhikh@orapina4.ru

Тетруашвили Нана Картлосовна — д. м. н., профессор, заведующая вторым отделением акушерской патологии беременности ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: tetrauly@mail.ru

Трофимов Дмитрий Юрьевич — д. б. н., заведующий отделом клинической и молекулярной генетики ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: d_trofimov@orapina4.ru

Федорова Наталья Игоревна — к. м. н., акушер-гинеколог второго отделения акушерской патологии беременности ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: natasha_fedorova@mail.ru

Шубина Екатерина Сергеевна — лаборант-исследователь лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: e_shubina@orapina4.ru



при трисомии по 13-й хромосоме. Беременность плодом с анеуплоидией часто сопровождается угрожающим выкидышем, неоднократными кровотечениями [1].

До недавнего времени наиболее эффективным методом скрининга распространенных ХА плода (синдромов Дауна, Эдвардса, Патау и Тернера) считали биохимический и ультразвуковой скрининг в I триместре беременности. Общая оценка уровней биохимических маркеров (свободного хорионического гонадотропина человека и плазменного протеина, связанного с беременностью) в сочетании с толщиной воротникового пространства в 11–13 недель беременности и возрастом матери позволяет выявить до 80–90% плодов с трисомией по 21-й хромосоме при количестве ложноположительных результатов 5% [1, 2].

Использование дополнительных биохимических и ультразвуковых маркеров, включая определение плацентарного фактора роста в сыворотке беременной, оценку носовых костей и кровотоков в венозном протоке, может повысить выявляемость до 95% и снизить уровень ложноположительных результатов до 3% [1, 3].

Инвазивная пренатальная диагностика (биопсия ворсин хориона или амниоцентез), проведение которой требуется беременным групп риска, в 0,5–2% случаев сопряжена с риском осложнений вплоть до самопроизвольного прерывания беременности.

Доказательство наличия ДНК плода, циркулирующей в плазме крови матери, и развитие методов высокопроизводительного секвенирования позволили разработать новый способ скрининга анеуплоидий плода. Поскольку в кровотоке матери, помимо материнской ДНК, циркулирует внеклеточная ДНК плода, то, взяв кровь у беременной женщины, можно обнаружить нарушение числа хромосом плода, избежав при этом внутриматочного вмешательства. Обычно концентрация ДНК плода в плазме крови беременной с 11 недель составляет более 4% общего объема свободно циркулирующей ДНК. Доля ДНК плода нарастает с увеличением гестационного срока.

Данные широкомасштабных исследований [2–11] показали высокую чувствительность неинвазивного пренатального ДНК-скрининга (НИПС) в отношении наиболее частых анеуплоидий плода (синдромов Дауна, Эдвардса, Патау, Тернера), которые составили 99% всех хромосомных нарушений. В нашем предшествующем исследовании, посвященном валидации метода, выявляемость трисомии по 21-й хромосоме при НИПС была равна 99% при уровне ложноположительных результатов 0,2% [3].

Целью настоящего исследования является оценка эффективности НИПС методом высокопроизводительного секвенирования для выявления трисомий по 21-й, 18-й, 13-й хромосомам и половых хромосом плода в образцах крови женщин с отягощенным акушерским анамнезом и осложненным течением данной беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовали 506 женщин в сроках беременности от 11 до 17 недель. Проводили сбор анамнестических данных, клиническое обследование, скрининг I триместра беременности — эхографию, определение содержания сывороточных маркеров, компьютерный анализ (программа ASTRAYA). При отборе пациенток учитывали ограничения метода: онкологические заболевания у беременной женщины; многоплодная беременность, включая случаи спонтанной редукции одного из плодов; ИМТ более 30 кг/м².

Исследование проводилось лабораторией молекулярно-генетических методов Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова с 2015 по 2017 г. Анализировали образцы материнской венозной крови (10 мл ЭДТА), была предоставлена информация по каждому образцу, код пациентки выставлялся автоматически, учитывались возраст женщины, гестационный срок, дата забора крови. У всех участниц было получено добровольное согласие на исследование и забор периферической крови из вены.

Материал анализировали с помощью полупроводникового высокопроизводительного секвенирования. В периферической крови женщины определяли наличие или отсутствие у плода анеуплоидий, а также его пол. На первом этапе из крови матери отделяли плазму, на втором — выделяли внеклеточную ДНК, содержащую материнскую и фетальную фракции. В последующем последовательно осуществляли приготовление библиотек ДНК для высокопроизводительного секвенирования, эмульсионную ПЦР и секвенирование на приборе Ion Proton (Life Technologies, США). Результаты оценивали с помощью биоинформатической обработки данных секвенирования ДНК. Для сравнения покрытия внутри образца применяли T-test.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 506 обследованных женщин беременность завершена у 246, в остальных случаях беременность пролонгируется.

Проанализированы клинические и анамнестические данные беременных: возраст, социально-экономическое положение, профессиональные вредности, наследственность, экстрагенитальная и гинекологическая заболеваемость, характер менструальной функции, репродуктивный анамнез.

Средний возраст женщин составил $34,6 \pm 6,5$ года. Распределение женщин по возрасту показано в *таблице 1*.

Как следует из представленных данных, возраст 48,22% участниц исследования — от 35 до 45 лет, старше 30 лет было большинство — 85,38%.

Все женщины проживали в одинаковых климато-географических условиях, преимущественно в Москве и Московской области, имели среднее и высшее образование. Профессиональные вредности при сборе анамнеза не выявлены.

Субклинический гипотиреоз, медикаментозно компенсированный, был установлен у 154 (30,43%) участниц, он являлся наиболее частой экстрагенитальной патологией. Вероятно, это связано с преобладанием женщин старшего репродуктивного возраста, а также беременных с отяго-

Таблица 1

Распределение обследованных женщин по возрасту

Возраст, годы	Участницы исследования (n = 506)	
	абс.	%
18–24	11	2,17
25–29	63	12,45
30–34	188	37,16
35–40	157	31,03
41–45	87	17,19

Структура гинекологических заболеваний у обследованных женщин

Гинекологические заболевания	Участницы исследования (n = 506)	
	абс.	%
Воспалительные заболевания органов малого таза	225	44,47
Субсерозная миома матки	33	6,52
Эндометриоз	53	10,47
Патология шейки матки (эктопия)	86	17,00
Патология эндометрия:		
• полип эндометрия (удален при гистерорезектоскопии);	41	8,10
• внутриматочные синехии (разделение)	39	7,71
Кисты яичников (эндометриоидные)	29	5,73

щенным акушерским анамнезом, что часто сопряжено с отсутствующим заболеванием щитовидной железы.

При анализе частоты гинекологических заболеваний обнаружен высокий процент хронических ВЗОМТ, пролеченных до наступления данной беременности, чаще всего в анамнезе отмечены эндометрит и/или сальпингит, оофорит (табл. 2).

Менархе в возрасте 10–14 лет наступило у 95,5% женщин.

Проанализирована репродуктивная функция у обследованных женщин. Установлено, что 259 (51,18%) участниц страдали привычным выкидышем. Проведение неинвазивного пренатального скрининга у данной группы продиктовано необходимостью подтверждения отсутствия анеуплоидий у плода при беременности, осложненной кровотечением, при нецелесообразности использования инвазивных диагностических методик как первой линии вмешательств после общепринятого скрининга.

Выявлено, что у 259 пациенток с привычным выкидышем в анамнезе было 806 беременностей. У 21 (4,1%) женщины в анамнезе отмечено рождение детей с ХА. В большинстве случаев им проводили инвазивные диагностические процедуры с последующим кариотипированием, однако беременные изъявили желание пройти НИПС как предварительный этап перед инвазивной процедурой. Всем участницам были разъяснены возможности и ограничения НИПС, несмотря на это 5 беременных отказались от амниоцентеза по личным соображениям.

98 (19,37%) женщин были первобеременными, из них у 50 беременность наступила после периода бесплодия в результате ЭКО. Исследование проведено по желанию женщин у 72 (14,23%) с второй и у 56 (11,07%) с третьей беременностью, в анамнезе у них — рождение здоровых доношенных детей.

В таблице 3 представлены анамнестические данные о числе беременностей у участниц исследования.

Наиболее часто у женщин с привычным выкидышем в анамнезе имелись ранние гестационные потери — самопроизвольные выкидыши или неразвивающиеся беременности, что составило 50,25% от числа всех наступивших беременностей, данные представлены в таблице 4.

В 11,04% наблюдений произошли поздние выкидыши, причиной которых был хориоамнионит и излитие околоплодных вод.

Таким образом, 51,25% женщин страдали привычным выкидышем, что диктует необходимость выбора правильной терапевтической тактики: своевременного выявления ХА плода и определения показаний для проведения инвазивных

Таблица 3

Число беременностей у обследованных женщин

Число беременностей	Участницы исследования (n = 506)	
	абс.	%
1	98	19,37
2	72	14,23
3	56	11,07
4 и более (женщины с привычным выкидышем и с рождением детей с хромосомными аномалиями в анамнезе)	280	55,33

Таблица 4

Исходы предыдущих беременностей у женщин с привычным выкидышем

Исходы беременностей	Участницы исследования (n = 806)	
	абс.	%
Самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности	405	50,25
Поздние самопроизвольные выкидыши	89	11,04
Искусственный аборт	25	3,10
Трубная беременность	76	9,43
Преждевременные роды	175	21,71
Аntenатальная гибель плода	36	4,47

процедур в случае крайне высокого риска рождения ребенка с патологией.

В исследовательских целях с учетом всех необходимых условий для проведения теста беременным было предложено пройти неинвазивный пренатальный скрининг с обязательным разъяснением его возможностей и ограничений. После подписания формы информированного согласия проводили НИПС, интерпретировал результаты врач-генетик. Во всех случаях, когда требовалось изменение тактики ведения беременности, пациентки были направлены на инвазивную процедуру (амниоцентез) с последующим кариотипированием.

Течение и исходы беременностей у женщин после неинвазивного пренатального ДНК-скрининга

Большинство женщин наблюдались и родоразрешены в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова, где проведен анализ течения беременностей с сопоставлением частоты гестационных осложнений.

В 268 (52,9%) наблюдениях беременность осложнилась угрожающим/начавшимся выкидышем на сроках 12–16 недель, подтвержденным клиническими признаками и данными УЗИ.

Признаками угрожающего выкидыша стали кровянистые выделения и тянущие боли внизу живота, они встречались у 198 (39,1%) пациенток. В 70 (13,9%) наблюдениях отмечены боли внизу живота и в пояснице без кровянистых выделений из половых путей. У остальных 238 (47,0%) женщин жалоб в первой половине беременности не было.

У пациенток до 22 недель беременности регистрировали следующие осложнения: ОРВИ с субфебрильной температурой тела — 12,5%, умеренная рвота беременных — 26,6%, анемия беременных — 16,6%.

При угрожающем/начавшемся выкидыше пациенток госпитализировали, им проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности, включавшая гормональные, гемостатические, спазмолитические препараты.

По данным НИПС, патология кариотипа была представлена трисомией по 21-й хромосоме у 7, по 13-й — у 2, по 18-й — у 1 беременной, моносомия хромосомы X (синдром Тернера) встретилась в 6 наблюдениях. Искусственные прерывания беременности до 22 недель были произведены в связи с подтвержденной кариотипированием ХА у 11 женщин, в 2 случаях отмечены множественные пороки развития, несовместимые с жизнью: пороки развития ЦНС, омфалоцеле. В 3 случаях, когда была подтверждена моносомия хромосомы X, женщины отказались от прерывания беременности, в настоящее время беременности пролонгируются.

У одной пациентки имел место поздний самопроизвольный выкидыш в 16 недель (излитие околоплодных вод) при нормальном кариотипе плода. Антенатальная гибель плода произошла у 2 женщин, преждевременные роды в сроках от 27 до 35 недель — у 5: в связи с излитием околоплодных вод, несостоятельностью рубца на матке после кесарева сечения, тяжелой плацентарной недостаточностью, задержкой роста плода. Во всех этих случаях у плодов был установлен нормальный кариотип.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время общепринятый комбинированный скрининг беременных на ХА плода позволяет оценить только косвенные маркеры, в связи с чем он имеет недостаточно высокую чувствительность и специфичность [2, 4–8]. Однозначный результат может быть получен только при инвазивной диагностике. Однако после ее проведения возможны

осложнения, основным из которых является прерывание беременности: от 0,5% до 2% [9]. В то же время увеличение числа женщин старше 35 лет, с тяжелой соматической и гинекологической патологией, нарушениями репродуктивной функции, которые планируют деторождение, может повысить частоту выявляемой хромосомной патологии [10–14].

В представленной работе в исходах беременности 246 женщин группы риска, отобранных на основе существующего неинвазивного пренатального скрининга беременных, высокий риск ХА выявлен у 11 (4,5%). Высокие риски по НИПС были подтверждены цитогенетическим кариотипированием. В то же время метод НИПС имеет некоторые ограничения, в частности невозможно с его помощью определить микроаномалии и мозаицизм по отдельным хромосомам и полиплоидии, получить корректные результаты при низкой доле фетальной ДНК. Ложноположительный результат моносомии X-хромосомы, вероятно, был обусловлен плацентарным мозаицизмом [11–23]. Достоверно установлена трисомия по 13-й хромосоме. Однако единичные наблюдения относительно этой трисомии не позволяют сделать однозначный вывод о чувствительности и специфичности метода в данном случае.

Таким образом, с учетом результатов настоящего исследования можно рекомендовать высокопроизводительное секвенирование для неинвазивного скрининга на анеуплоидии 21-й, 18-й, 13-й и половых хромосом с последующим инвазивным обследованием при их обнаружении.

Многие авторы [10, 20, 21] указывают, что методы НИПС до сих пор не могут быть альтернативой или заменить инвазивные процедуры, особенно в случаях мозаицизма, когда число анеуплоидных клеток уступает нормальным. Однако НИПС возможно использовать для скрининга и определения риска у всех беременных независимо от возраста до постановки окончательного диагноза, как самостоятельный метод, так и в дополнение к другим существующим методам.

Исследователи полагают, что определение свободной ДНК эмбрионального происхождения может заменить или усовершенствовать существующие скрининговые тесты [2–10, 13, 18–21]. Подобные выводы были сделаны на основании результатов нескольких проспективных исследований, во всех случаях подтвержденных классическим кариотипированием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование показало, что неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг является перспективным методом для скрининга хромосомных аномалий плода с ранних сроков беременности, который может быть рекомендован женщинам в качестве высокоэффективного пренатального теста.


Работа поддержана Министерством образования и науки Российской Федерации (соглашение № 14.607.21.0136, идентификатор проекта RFMEFI60715X0136).

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика. М.: Медпресс-информ; 2008. 272 с. [Ailamazyan E. K., Mozgovaya E. V. Gestoz: teoriya i praktika. M.: Medpress-inform; 2008. 272 s. (in Russian)]
2. Сухих Г. Т., Каретникова Н. А., Баранова Е. Е., Шубина Е. С., Коростин Д. О., Екимов А. Н. и др. Неинвазивная пренатальная диагностика анеуплоидий методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) в группе женщин высокого риска. Акушерство и гинекология. 2015; 4(15): 5–9. [Sukhikh G. T., Karetnikova N. A., Baranova E. E., Shubina E. S., Korostin D. O., Eki-
mov A. N. i dr. Neinvazivnaya prenatal'naya diagnostika aneuploidii metodom vysoko-proizvoditel'nogo sekvenirovaniya (NGS) v gruppe zhenshchin vysokogo riska. Akusherstvo i ginekologiya. 2015; 4(15): 5–9. (in Russian)]

Karetnikova N. A., Baranova E. E., Shubina E. S., Korostin D. O., Eki-
mov A. N. i dr. Neinvazivnaya prenatal'naya diagnostika aneuploidii metodom vysoko-proizvoditel'nogo sekvenirovaniya (NGS) v gruppe zhenshchin vysokogo riska. Akusherstvo i ginekologiya. 2015; 4(15): 5–9. (in Russian)]

3. Benn P., Cuckle H., Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013; 42(1): 15–33.
4. Bianchi D. W., Wilkins-Haug L. Integration of noninvasive DNA testing for aneuploidy into prenatal care: what has hap-

- pened since the rubber met the road? *Clin. Chem.* 2014; 60(1): 78–87.
5. Бахарев В. А., Каретникова Н. А., Стыгар А. М. Неинвазивный скрининг беременных. *Акушерство и гинекология.* 2012; 4(1): 26–31. [Bakharev V. A., Karetnikova N. A., Stygar A. M. Neinvazivnyi skrining beremennykh. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 4(1): 26–31. (in Russian)]
 6. Благодатских Е. Г. Использование циркулирующих ДНК и мРНК для неинвазивного пренатального определения пола, резус-фактора и диагностики синдрома Дауна у плода: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2010. 23 с. [Blagodatskikh E. G. Ispol'zovanie tsirkuliruyushchikh DNK i mRNK dlya neinvazivnogo prenatal'nogo opredeleniya pola, rezus faktora i diagnostiki sindroma Dauna u ploda: Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. M.; 2010. 23 s. (in Russian)]
 7. Мальшева О. В., Баранов В. С. Неинвазивная пренатальная диагностика. Проблемы, подходы и перспективы. 2012; 61(3): 83–93. [Malysheva O. V., Baranov V. S. Neinvazivnaya prenatal'naya diagnostika. *Problemy, podkhody i perspektivy.* 2012; 61(3): 83–93. (in Russian)]
 8. Радзинский В. Е., Костин И. Н. Преждевременные роды. *Акушерство и гинекология.* 2009; 4: 16–18. [Radzinskii V. E., Kostin I. N. Prezhdevremennye rody. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2009; 4: 16–18. (in Russian)]
 9. Курцер М. А., Гнетецкая В. А. Диагностика хромосомных анеуплоидий с помощью неинвазивного пренатального теста. *Акушерство и гинекология.* 2015; 8(15): 65–8. [Kurtser M. A., Gnetetskaya V. A. Diagnostika khromosomnykh aneuploidii s pomoshch'yu neinvazivnogo prenatal'nogo testa. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 8(15): 65–8. (in Russian)]
 10. Morain S., Greene M. F., Mello M. M. A new era in noninvasive prenatal testing. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(6): 499–501.
 11. Neyt M., Hulsstaert F., Gyselaers W. Introducing the non-invasive prenatal test for trisomy 21 in Belgium: a cost-consequences analysis. *BMJ Open.* 2014; 11: 5–15.
 12. Van Lith J. M. M., Faas B. H. W., Bianchi D. W. Current controversies in prenatal diagnosis 1: NIPT for chromosome abnormalities should be offered to women with low a prioririsk. *Prenatal Diagnosis.* 2015; 35(1): 8–14.
 13. Song Y., Liu C., Qi H., Zhang Y., Bian X., Liu J. Noninvasive prenatal testing of fetal aneuploidies by massively parallel sequencing in a prospective Chinese population. *Prenat. Diagn.* 2013; 33(7): 700–6.
 14. Bianchi D. W., Parker R. L., Wentworth J., Madankumar R., Saffer C., Das A. F. et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(9): 799–808.
 15. Lim J. H., Kim M. H., Han Y. J., Lee D. E., Park S. Y., Han J. Y. et al. Cell-free fetal DNA and cell-free total DNA levels in spontaneous abortion with fetal chromosomal aneuploidy. *PLoS One.* 2013; 8(2): e56787.
 16. Barrett A. N., Chitty L. S. Developing noninvasive diagnosis for single-gene disorders: the role of digital PCR. *Methods Mol. Biol.* 2014; 1160: 215–28.
 17. Fairbrother G., Johnson S., Musci T. J., Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population. *Prenat. Diagn.* 2013; 33(6): 580–3.
 18. Porreco R., Garite T., Maurel K., Marusiak B.; Obstetrix Collaborative Research Network; Ehrich M. et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 211(4): 365.e1–12.
 19. Papageorgiou E. A., Patsalis P. C. Non-invasive prenatal diagnosis of aneuploidies: new technologies and clinical applications. *Genome Med.* 2012; 4(5): 46.
 20. Iwarsson E., Jacobsson B., Dagerhamn J., Davidson T., Bernabé E., Heibert Arnlin M. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population — a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(1): 7–18.
 21. Turocy J., Norem C., Blumberg B. et al. Chromosomal abnormalities detected in patients with failure to obtain test results using non-invasive prenatal testing. Abstract no 65. *Proceedings of the Pregnancy Meeting, the Society for Maternal-Fetal Medicine's annual meeting.* 2015, feb. 6. San Diego: 2015. 

Библиографическая ссылка:

Сухих Г. Т., Трофимов Д. Ю., Тетруашвили Н. К., Ким Л. В., Барков И. Ю., Шубина Е. С., Парсаданян Н. Г., Федорова Н. И., Гольцов А. Ю., Александрова Н. В. Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг методом высокопроизводительного секвенирования у беременных с акушерской патологией // *Доктор.Ру.* 2017. № 3 (132). С. 11–15.

Citation format for this article:

Sukhikh G. T., Trofimov D. Yu., Tetruashvili N. K., Kim L. V., Barkov I. Yu., Shubina Ye. S., Parsadanyan N. G., Fedorova N. I., Goltsov A. Yu., Alexandrova N. V. Next-Generation Sequencing Technologies As a Noninvasive Prenatal DNA Screening Method in Pregnant Women with Obstetric Disorders. *Doctor.Ru.* 2017; 3(132): 11–15.