

Оригинальная статья
@ Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Дектярев А.А., 2021
УДК: 618.2-079:575.224.23
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-30-35

ФЕТАЛЬНАЯ ФРАКЦИЯ FREE-DNA: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Е.В. Кудрявцева¹, В.В. Ковалев¹, А.А. Дектярев²

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

² ООО «Клинический институт репродуктивной медицины», г. Екатеринбург, Российская Федерация

Обоснование. С 2011 года в мире с целью выявления беременных группы высокого риска по рождению ребенка с хромосомной анеуплоидией (ХА) используется метод неинвазивного пренатального теста (НИПТ). Важным показателем результативности теста является фетальная фракция (ФФ), поскольку ее низкий уровень не позволяет выдать достоверный результат. **Цель исследования:** определение факторов, которые могут повлиять на уровень ФФ при проведении НИПТ. **Методы.** Проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование. В исследование включено 288 пациенток, которым в 2015-2018 гг. после проведения стандартного комплекса пренатальной диагностики был проведен НИПТ (в 12-18 недель беременности). Мы оценивали корреляцию уровня ФФ с различными клинико-анамнестическими параметрами и с показателями биохимического скрининга 1 триместра (РАРР-А и β -ХГЧ). Проведено сравнение по уровню ФФ при беременности с благоприятным и неблагоприятным исходом. **Результаты.** Средний уровень ФФ у пациенток, где были выявлены ХА у плода составил 9,01 (5,4-11)%, при отсутствии ХА — 9,7 (6,5-11,95)%, различия статистически не значимы ($p=0,37$). У пациенток с физиологическим течением беременности этот показатель составил 10,07 (6,6-12,57)%, а у пациенток с осложненным течением беременности значительно ниже — 8,11 (5,35-11,29)% ($p=0,02$). Проанализировано наличие корреляции между уровнем ФФ и массой плода в доношенном сроке, статистически значимой корреляции выявлено не было ($r=0,13$). Существует статистически значимая обратная взаимосвязь между уровнем ФФ и возрастом беременной, весом и ИМТ пациентки, количеством беременностей в анамнезе, а также прямая связь между ФФ и уровнем β -ХГЧ (в МоМ). **Заключение.** ФФ — важный параметр НИПТ. Достаточный уровень ФФ не только свидетельствует о высокой достоверности результата, полученного при проведении НИПТ, но также повышает шансы на благоприятный исход беременности. На уровень ФФ может влиять ряд клинико-анамнестических характеристик пациентки (вес и индекс массы тела, возраст и акушерский анамнез). Исследования, направленные на определение уровня ФФ при различных физиологических и патологических состояниях при беременности, представляются перспективными для разработки новых моделей прогнозирования осложнений беременности.

Ключевые слова: НИПТ, пренатальная диагностика, хромосомные aberrации.

Цитирование: Кудрявцева, Е. В. Фетальная фракция free-DNA: клинико-диагностические параллели / Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев, А. А. Дектярев // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 30-35. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-30-35.

Cite as: Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Dektyarev A.A. Fetal fraction of free-DNA: clinical-diagnostic parallels / E. V. Kudryavtseva, V. V. Kovalev, A. A. Dektyarev // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 30-35. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-30-35.

Рукопись поступила: 20.02.2021. Принята в печать: 20.02.2021

FETAL FRACTION OF FREE-DNA: CLINICAL-DIAGNOSTIC PARALLELS

E.V. Kudryavtseva¹, V.V. Kovalev¹, A.A. Dektyarev²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Clinical Institute of Reproductive Medicine, Ekaterinburg, Russian Federation

Introduction. Since 2011, a technology such as a non-invasive prenatal test (NIPT) has been used in the world in order to identify pregnant women at a high risk of giving birth to a child with chromosomal aneuploidy (CA). An important indicator of the test's effectiveness is the fetal fraction (FF), since its low level does not allow to give a reliable result to a patient. **Aims:** to determine the factors that can affect the level of FF during NIPT. **Materials and methods.** A retrospective comparative covenant study was carried out. The study included 288 patients who underwent NIPT in 2015-2018 after the standard complex of prenatal diagnosis (at 12-18 weeks of pregnancy). We assessed the correlation of the FF level with various clinical and anamnestic parameters and with indicators of biochemical screening for the first trimester (PAPP-A and β -ХГЧ). A comparison was made in terms of the FF level during pregnancy with a favorable and unfavorable outcome. **Results.** The average FF level in patients where CA was detected in the fetus was 9.01 (5.4-11)%, in the absence of CA — 9.7 (6.5-11.95)%, the differences are not statistically significant ($p = 0.37$). In patients with a physiological course of pregnancy, this indicator was 10.07 (6.6-12.57)%, and in patients with a complicated course of pregnancy, it was significantly lower — 8.11 (5.35-11.29)% ($p = 0.02$). We also analyzed the presence of a correlation between the level of FF and fetal weight at term, but no statistically significant correlation was found ($r=0.13$). There is a statistically significant inverse relationship between the FF level and the age of the pregnant woman, the patient's weight and body mass index, the number of pregnancies in the anamnesis, as well as a direct relationship between the FF and the β -hCG level (in MoM). **Conclusions.** FF is an important parameter of NIPT. A sufficient level of FF not only indicates a high reliability of the result obtained during NIPT, but also increases the chances of a favorable pregnancy outcome. The level of FF can be influenced by a number of clinical and anamnestic characteristics of the patient (weight and body mass index, age, obstetric history). Studies aimed at determining the level of FF in various physiological and pathological conditions during pregnancy seem promising and thanks to them, it is possible that new models for predicting pregnancy complications will subsequently be proposed.

Keywords: NIPT, prenatal diagnosis, chromosome aberrations.

ВВЕДЕНИЕ

С 2011 года в мире с целью выявления беременных группы высокого риска по рождению ребенка с хромосомной анеуплоидией используется такая технология, как неинвазивный пренатальный тест (НИПТ). С 2013 года данное исследование активно применяется в России. Термин «неинвазивный пренатальный тест» (НИПТ) подразумевает выделение фрагментов материнской и плацентарной ДНК (которую традиционно называют «фетальной» ДНК) из материнской плазмы с целью идентификации основных анеуплоидий плода (трисомий 13, 18 и 21 хромосом, моносомию X-хромосомы). НИПТ имеет ряд преимуществ перед стандартным пренатальным скринингом 1 триместра, которые уже неоднократно были описаны в российских и международных публикациях [1, 2, 3].

Доля плодовой ДНК от всей выделенной внеклеточной ДНК называется фетальной фракцией (ФФ) [4]. ФФ является важным показателем результативности теста, поскольку низкий ее уровень (ниже 4-5%) не позволяет выдать пациентке достоверный результат об уровне риска наличия хромосомной патологии плода [5, 6]. В России НИПТ часто используется в качестве теста 2 линии при определении высокого риска хромосомных аномалий у плода при проведении комплекса пренатальной диагностики 1 триместра [3]. В случае, если результат исследования оказывается не информативным, пациентке предлагают сделать НИПТ повторно. Если у плода действительно имеется хромосомная аномалия, подобные повторные

исследования откладывают принятие решения о необходимости проведения инвазивной пренатальной диагностики (ИПД). На наш взгляд, необходимо перед проведением НИПТ оценить, насколько вероятно при проведении теста обнаружение низкого уровня фетальной фракции. Если у пациентки выявлены факторы, которые могут этому способствовать, следует проинформировать ее, что НИПТ может оказаться не информативным и может потребоваться повторное исследование, которое также не гарантирует получение результата анализа.

Есть данные, что низкая ФФ чаще определяется у женщин с избыточной массой тела [1, 7]. Кроме того, имеются научные работы, в которых продемонстрировано, что уровень ФФ может снижаться при применении низкомолекулярных гепаринов (хотя можно предположить, что низкий уровень ФФ связан не с самими препаратами, а с теми показаниями, в связи с которыми они были назначены) [8-9]. Кроме того, уровень фетальной фракции ниже, если беременность наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий [10]. В некоторых исследованиях показано, что более низкая ФФ определяется у женщин азиатской этнической принадлежности [10]. Эти особенности важно учитывать, так как снижение ФФ ассоциировано со снижением чувствительности и специфичности метода. При этом подобных исследований, проведенных для российской популяции, нет. С учетом того, что НИПТ внедряется в России все более активно, мы полагаем, что научный поиск в этом направлении необходим.

Проведены попытки использовать уровень ФФ в качестве предиктора осложнений беременности. Низкое количество фетальной ДНК может быть показателем сниженного объема плацентарной массы, воспаления и эндотелиальной дисфункции. Есть данные, что низкая фетальная фракция увеличивает риск неблагоприятных исходов беременности, таких как невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода [10-13]. Хотя при оценке данного маркера необходимо учитывать и прочие факторы, которые могут привести к снижению ФФ — высокого ИМТ у матери, применение антикоагулянтов, беременность, наступившая в результате ВРТ, расовая принадлежность [9, 12, 14, 15].

Цель исследования: определение факторов, влияющих на уровень ФФ при проведении НИПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование. В исследование включено 288 пациенток, которым в период с 2015 по 2018 год после проведения стандартного комплекса пренатальной диагностики был проведен НИПТ. Объектом исследования были амбулаторные медицинские карты пациенток. Исходы беременности выяснялись с помощью программы Astra (www.astraia.ru) и автоматизированной информационной системы «Региональный акушерский мониторинг» (работа мониторинга беременных регламентирована соответствующим приказом МЗ СО № 534-п от 24.04.2013 г., <https://miacso.ru/informatsionnye-sistemy/as-monitoring-beremennyykh>).

Критерии включения в исследование: жительницы Свердловской области, которым при беременности был проведен НИПТ в сроке беременности 12-18 недель.

Критерии исключения из исследования: отсутствие сведений об исходе беременности у пациентки, отказ пациентки от участия в исследовании.

Исследование было проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии УГМУ и ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» (г. Екатеринбург). НИПТ был проведен пациенткам в 2016-2018 годах. В 2019 году проводился сбор сведений об исходах беременности. Анализ полученных данных проведен в 2020 году¹.

Из 288 пациенток, включенных в исследование, у 34 (11,8%) методом неинвазивного пренатального тестирования (выделения фетальной ДНК) был определен высокий риск хромосомных анеуплоидий (ХА) у плода, они составили группу 1. Среди них в 28 случаях был определен высокий риск синдрома Дауна (трисомии 21), в 4 случаях — синдрома Эдвардса (трисомии 18), в 2 случаях — синдрома Тернера (моносомии X). У 254 был определен низкий риск, они были включены в группу 2. Группа 2, в свою очередь, была поделена на 2 подгруппы: подгруппа 2а — пациентки с физиологическим течением и благоприятным исходом беременности (N=203); подгруппа 2б — пациентки с осложненным течением и/или неблагоприятным исходом беременности (N=51). В нашем исследовании в подгруппу 2б были включены пациентки с преэклампсией, преждевременными родами, ЗВУР

и антенатальной гибелью плода, поскольку все эти патологические состояния патогенетически взаимосвязаны. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

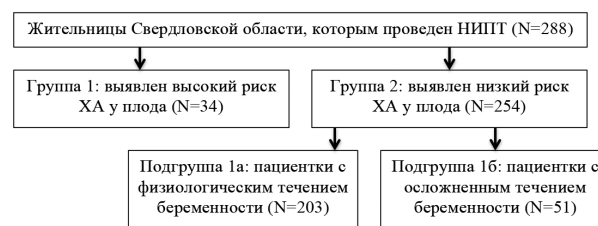


Рис. 1. Дизайн исследования

Для проведения НИПТ использовалась плазма крови беременной женщины. Взятие крови проводилось в пробирки со стабилизатором внеклеточной ДНК. Клинический материал доставлялся в лабораторию с соблюдением правил транспортировки. В лаборатории проводилось центрифугирование крови для получения плазмы, далее с целью выделения внеклеточной ДНК использовались специальные наборы, после чего проводилась амплификация с последующим секвенированием. В результате высокопроизводительного секвенирования (NGS) внеклеточной ДНК получали информацию о 5-10 млн фрагментов, каждый фрагмент анализировался на принадлежность к определенной хромосоме с помощью биоинформатического анализа и устанавливалось количество фрагментов внеклеточной ДНК. При трисомии одной из хромосом у плода наблюдали увеличение общего числа фрагментов данной хромосомы по сравнению с нормой. НИПТ был проведен пациенткам в сроке беременности 11-18 недель.

Были оценены: корреляция уровня ФФ с различными клинико-анамнестическими параметрами, такими как возраст беременной, паритет, антропометрические показатели, корреляция ФФ с показателями биохимического скрининга 1 триместра (РАРР-А и β -ХГЧ). Проведено сравнение по уровню ФФ при беременности с благоприятным и неблагоприятным исходом. При анализе исходов беременности учитывали следующие показатели: наличие у плода (ребенка) хромосомных анеуплоидий, срок родоразрешения, наличие осложнений в течение беременности.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом УГМУ (протокол № 2 от 28.02.2020).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel (США, 2016). Соответствие распределения совокупности количественных признаков закону нормального распределения проводилось с использованием критерия Шапиро-Уилкса.

При отклонении распределения признака от закона нормального распределения применяли непараметрические методы статистики, данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Проверку гипотез о различиях двух исследуемых совокупностей проводили по статистическому критерию Манна-Уитни.

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах. Частотный анализ номинальных (качественных) признаков проводили с помощью таблиц сопряженности с оценкой значимости по критерию хи-квадрат (χ^2 Пирсона).

¹ Работа основана на результатах диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук Кудрявцевой Е.В. «Большие акушерские синдромы»: патогенез, прогнозирование, тактика».

Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, устанавливали равным $p < 0,05$.

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Корреляционные связи количественных признаков оценивали с использованием коэффициента Пирсона (r) с оценкой уровня значимости с помощью таблиц «Критические значения корреляции гкрит для уровня значимости α и степени свободы f».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки группы 1 были направлены на ИПД. У двух пациенток произошел самопроизвольный выкидыш еще до проведения ИПД (у одной из них по результатам НИПТ был выявлен высокий риск трисомии 21, у другой — высокий риск трисомии 18). Две пациентки от проведения инвазивной диагностики отказались. У одной из них родился мальчик с трисомией 21 (синдромом Дауна), что соответствовало результатам, полученным при проведении НИПТ, у другой пациентки с помощью НИПТ был выявлен высокий риск синдрома Тернера, а в результате родился мальчик с мозаичным кариотипом 46,ХгY/45,Х и с врожденным пороком развития: гипоспадией полового члена. 30 пациенток согласились на проведение ИПД (в 21 случае была проведена аспирация ворсин хориона, в 9 — кордоцентез). У всех пациенток, которым была проведена ИПД, наличие ХА у плода подтвердилось, ложноположительных результатов в этой группе не было. Средний уровень ФФ в группе 1 составил 9,01 (5,4-11)%.

Средний уровень ФФ в группе 2 составил 9,7 (6,5-11,95)%, что несколько выше, чем в группе 1, однако различия статистически не значимы ($p=0,37$). При этом в подгруппе 2а у пациенток с физиологическим течением беременности этот показатель составил 10,07 (6,6-12,57)%, а в подгруппе 2б (пациентки с осложненным течением беременности) — 8,11 (5,35-11,29)%. Различия между подгруппами 2а и 2б статистически значимы ($p=0,02$), у пациенток с последующим осложненным течением гестации уровень ФФ ниже (рис. 2).

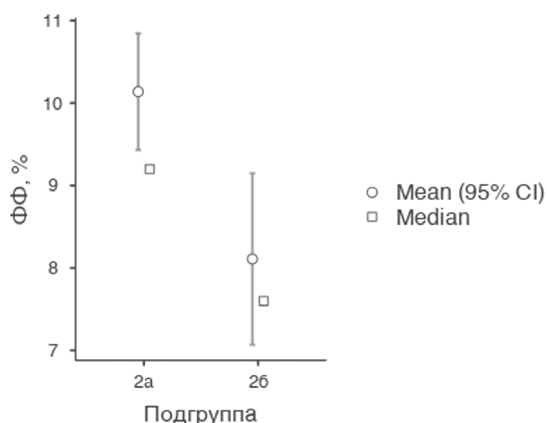


Рис. 2. Уровень ФФ у пациенток с физиологическим и осложненным течением гестации

Мы также проанализировали наличие корреляции между уровнем ФФ и массой плода в доношенном сроке, однако статистически значимой корреляции выявлено не было ($r=0,13$).

Низкий уровень ФФ в некоторых случаях встречается и у пациенток, не имеющих осложне-

ний беременности или хромосомных аномалий у плода, на этот показатель может влиять и ряд других параметров. В подгруппе 2а мы проанализировали наличие и силу корреляционной связи между ФФ и рядом анамнестических показателей и биохимических данных стандартного пренатального скрининга (уровня РАРР-А и β -ХГЧ, МоМ). Результаты этого анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1
Зависимость уровня фетальной фракции от некоторых анамнестических, антропометрических и лабораторных показателей

Параметр	r	p	Сила и характер связи
Срок беременности	0,021	>0,1	отсутствует
Возраст беременной	-0,143	<0,05	слабая, обратная
Рост	-0,041	>0,1	отсутствует
Вес	-0,28	<0,01	слабая, обратная
ИМТ	-0,261	<0,01	слабая, обратная
Количество беременностей в анамнезе	-0,154	<0,05	слабая, обратная
Количество родов в анамнезе	-0,06	>0,1	отсутствует
РАРР-А, МоМ	0,051	>0,1	отсутствует
β -ХГЧ, МоМ	0,191	<0,01	слабая, прямая

Примечание: r — коэффициент корреляции Пирсона; p — уровень значимости корреляционной связи (связь статистически достоверна при $p < 0,05$).

Таким образом, существует статистически значимая взаимосвязь между уровнем фетальной фракции и возрастом беременной (чем старше женщина, тем ФФ ниже), весом и индексом массы тела (ИМТ) пациентки, количеством беременностей в анамнезе, а также уровнем β -ХГЧ (в МоМ), хотя считается, что в более позднем сроке беременности уровень ФФ в среднем выше [5, 10]. Также мы не выявили взаимосвязь между ФФ и количеством родов в анамнезе. С уровнем РАРР-А значимых корреляций не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В научной литературе неоднократно указывалось на тот факт, что уровень ФФ при наличии ХА у плода может быть снижен [16-17]. В нашем исследовании в группе 1 уровень ФФ действительно был несколько ниже, чем в группе 2, однако различия статистически не значимы. Возможно, статистически значимые различия могут быть получены при увеличении объема выборки (среди пациенток исследуемой группы было всего 34 пациентки, у которых НИПТ определил высокий риск ХА).

Вопросы взаимосвязи осложненного течения беременности и низкой ФФ в научной литературе противоречивы. Например, в статье Poon L.C. et al. (2013) указано, что изменения ФФ незначительны при осложненных беременностях [18]. В публикации Rolnik D.L. et al. (2018), напротив, указывается, что чем ниже уровень ФФ, тем выше уровень преэклампсии или задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР) [11]. Патологические состояния преэклампсии, преждевременных родов, ЗВУР и антенатальной гибели плода относятся к группе «больших акушерских синдромов» и патогенетически взаимосвязаны [19-20], пациентки с подобными состояниями в нашем исследовании были включены в отдельную подгруппу.

Уровень ФФ в этой подгруппе был значительно ниже, чем у пациенток с физиологическим течением беременности. Возможно, низкий уровень ФФ при проведении НИПТ может быть предиктором осложненного течения гестации, но данный вопрос требует дальнейшего изучения.

При попытке использовать ФФ для оценки риска осложненного течения беременности нужно учитывать, что этот показатель может меняться в зависимости от возраста пациентки, порядкового номера беременности, и, наиболее существенно, от веса пациентки. Снижение уровня ФФ при избыточной массе тела беременной было отмечено ранее в ряде публикаций [1, 7, 8, 16], и мы в своем исследовании подтвердили данную закономерность.

Если НИПТ проводится после пренатального скрининга 1 триместра, следует иметь в виду корреляцию между уровнем β -ХГЧ, Мом и ФФ, %. Поскольку имеется прямая взаимосвязь между этими показателями, низкий уровень ХГЧ повышает риск нерезультативного НИПТ из-за низкого уровня ФФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фетальная фракция — важный параметр НИПТ. Достаточный уровень ФФ не только свидетельствует о высокой достоверности результата, полученного при проведении НИПТ, но также повышает шансы на благоприятный исход беременности. При этом на уровень ФФ может влиять ряд клинико-анамнестических характеристик пациентки, такие как вес и ИМТ, возраст беременной и акушерский анамнез. Исследования, направленные на определение уровня ФФ при различных физиологических и патологических состояниях при беременности, представляются перспективными, и благодаря им, возможно, впоследствии будут предложены новые модели прогнозирования осложнений беременности.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности

Авторы выражают признательность отделению пренатальной диагностики КДЦ «ОЗМР»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Verma, I. C. ACMG 2016 Update on Noninvasive Prenatal Testing for Fetal Aneuploidy: Implications for India / I. C. Verma, R. Dua-Puri, S. J. Bijarnia-Mahay // *Fetal Med.* – 2017. – Vol. 4. – P. 1-6. – Doi: 10.1007/s40556-017-0116-4.
2. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges / Allyse M., Minear M.A., Berson E. [et al.] // *Int J Womens Health.* – 2015. – Vol. 16 (7). – P. 113-26. – Doi: 10.2147/IJWH.S67124.
3. Неинвазивный пренатальный тест в России: популяционное исследование / Кудрявцева Е. В., Канивец И. В., Киевская Ю. К. [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2019. – № 12. – С. 30-5. – Doi <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.30-35>.
4. Taglauer, E. S. Review: cell-free fetal DNA in the maternal circulation as an indication of placental health and disease / E. S. Taglauer, L. Wilkins-Haug, D. W. Bianchi // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35. – P. S64-8. – Doi: 10.1016/j.placenta.2013.11.014.
5. Новые подходы к проведению пренатального скрининга хромосомной патологии: ДНК-скрининг по крови матери / Сухих Г. Т., Трофимов Д. Ю., Барков И. Ю. [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2016. – № 8. – С. 72-78. – Doi: 10.18565/aig.2016.8.72-78.
6. Norton, M. E. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy / M. E. Norton, R. J. Wapner // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373 (26). – P. 2582. – Doi: 10.1056/NEJMc1509344.
7. Sequencing of short cfDNA fragments in NIPT improves fetal fraction with higher maternal BMI and early gestational age / Qiao L., Zhang Q., Liang Y. et al. // *Am J Transl Res.* – 2019. – Vol. 11 (7). – P. 4450-4459.
8. Dabi, Y. Low-molecular-weight heparin associated with reduced fetal fraction and subsequent false-negative cell-free DNA test result for trisomy 21 / Y. Dabi, J. M. Costa, A. Benachi // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 51, № 2. – P. 278.
9. The association between anticoagulation therapy, maternal characteristics, and a failed cfDNA test due to a low fetal fraction / W. Burn, N. Koelper, A. Barberio [et al.] // *Prenat Diagn.* – 2017. – Vol. 37, № 11. – P. 1125-1129.
10. Cell-free fetal DNA testing in singleton IVF conceptions / Lee T. J., Rolnik D. L., Menezes M. A. [et al.] // *Hum Reprod.* – 2018. – Vol. 33 (4). – P. 572-578. – Doi: 10.1093/humrep/dey033.
11. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first trimester markers for preeclampsia / Rolnik D. L., da Silva Costa F., Lee T. J. [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 31 (8). – P. 12-27. – Doi: <https://doi.org/10.1002/uog.18993>.
12. Adverse perinatal outcomes are more frequent in pregnancies with a low fetal fraction result on noninvasive prenatal testing / Krishna I., Badell M., Loucks T. L. [et al.] // *Prenat Diagn.* – 2016. – Vol. 36 (3). – P. 210-5. – Doi: 10.1002/pd.4779.
13. Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy / Suzumori N., Sekizawa A., Ebara T. [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2018. – Vol. 224. – P. 165-169. – Doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.048.
14. Trisomy 13 and the risk of gestational hypertensive disorders: a population-based study / Dotters-Katz S. K., Humphrey W. M., Senz K. L. [et al.] // *Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31 (15). – P. 1951-1955. – Doi: 10.1080/14767058.2017.1332037.
15. Kinnings, S. L. Factors affecting levels of circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma and their implications for noninvasive prenatal testing / S. L. Kinnings, J. A. Geis, E. Almasri // *Prenat Diagn.* – 2015. – Vol. 35 (8). – P. 816-822. – Doi: <https://doi.org/10.1002/pd.4625>.
16. ACOG committee opinion № 640 : Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. – 2015. – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287791>.
17. The clinical utility of DNA-based screening for fetal aneuploidy by primary obstetrical care providers in the general pregnancy population / Palomaki G. E., Kloza E. M., O'Brien B. M. [et al.] // *Genetics in Medicine.* – 2017. – Vol. 19 (7). – P. 778-86. – Doi: 10.1038/gim.2016.194.
18. Maternal plasma cell-free fetal and maternal DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to fetal and maternal characteristics and pregnancy outcomes / Poon L. C., Musci T., Song K. [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* – 2013. – Vol. 33 (4). – P. 215-23. – Doi: 10.1159/000346806.
19. Di Renzo, G. C. The great obstetrical syndromes // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 22 (8). – P. 633-5. – Doi: 10.1080/14767050902866804.
20. Romero, R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. 1996 // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 22 (8). – P. 636-9. – Doi: 10.1080/14767050902784171.

Сведения об авторах

Кудрявцева Елена Владимировна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Ковалев Владислав Викторович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Дектярев Андрей Александрович;
ООО «Клинический институт репродуктивной
медицины», г. Екатеринбург, Россия.
ORCID: 0000-0003-1124-1160;
Email: mygamesfirst@gmail.com

Information about the authors

Elena V. Kudryavtseva, PhD, associate professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladpopova@yandex.ru

Vladislav V. Kovalev, MD, PhD, Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Andrew A. Dektyarev
Clinical Institute of Reproductive Medicine,
Ekaterinburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-1124-1160;
Email: mygamesfirst@gmail.com