

Микитенко Д. О., Пацкун Е. Й., Бадюк В. М., Гума А. Ю., Слободян А. Ю.

Клінічні рекомендації щодо використання та інтерпретації неінвазивного пренатального тесту (НІПТ)



Київ 2025



UASHG



ГО Всеукраїнська Асоціація спеціалістів з медичної та лабораторної генетики

ГО Українське товариство генетики людини

Генетичний центр материнства та дитинства професора Микитенка

Клінічні рекомендації щодо використання та інтерпретації неінвазивного пренатального тесту (НІПТ)

Методичні рекомендації

**Київ
2025 рік**

***Розглянуто на засіданні
та рекомендовано до використання науково-технічною радою
ГО материнства та дитинства професора Микитенка.
Протокол 10/01 від 03.10.2025***

Микитенко Д. О., Пацкун Е. Й., Бадюк В. М., Гума А. Ю., Слободян А. Ю.

К 49

Клінічні рекомендації щодо використання та інтерпретації неінвазивного пренатального тесту (НІПТ) : методичні рекомендації / Д. О. Микитенко, Е. Й. Пацкун, В. М. Бадюк, А. Ю. Гума, А. Ю. Слободян. – Херсон: Книжкове видавництво ФОП Вишемирський В.С., 2025. – 56 с.

ISBN 978-617-8187-61-3

Автори:

Микитенко Дмитро Олександрович – д.мед.н., професор кафедри фізичної терапії Міжнародного науково-технічного університету імені академіка Юрія Бугая, Генетичний центр материнства та дитинства професора Микитенко, завідувач генетичної лабораторії Генкод Діагностикс, лікар-генетик голова ГО «Українське товариство генетики людини» (USHG).

Пацкун Еріка Йосипівна – к.мед.н., лікар-генетик, КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» ЗОР, доцент кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Генетичний центр материнства та дитинства професора Микитенка, член ГО «Українське товариство генетики людини» (USHG)

Бадюк Вікторія Михайлівна – к.мед.н., генетик, доцент кафедри лабораторної діагностики біологічних систем Національного університету «Києво-Могилянська академія», керівник лабораторної служби медичної мережі «Добробут».

Гума Анна Юріївна – лікар-генетик, лікар загальної практики - сімейної медицини Генетичного центру материнства та дитинства професора Микитенка, член ГО «Українське товариство генетики людини» (USHG), ГО «Всеукраїнська асоціація спеціалістів з медичної та лабораторної генетики»

Слободян Анна Юріївна – лікар-педіатр, лікар-генетик (Генетичний центр материнства та дитинства професора Микитенка та МЦ «Інномед»), магістр публічного управління та адміністрування, член European Society of Human Genetics (ESHG), ГО «Українське товариство генетики людини» (USHG) та Української академії педіатричних спеціальностей (УАПС).

Рецензент:

Ніколенко Маргарита – д.мед.н., викладач кафедри акушерства, гінекології та перинатології НОУЗ України ім. П. Л. Шупика, директор МБЦ «Геном».

УДК 575.113:616-073.75:618.3(035)

ISBN 978-617-8187-61-3

© Микитенко Д. О., 2025

© Пацкун Е. Й., 2025

© Бадюк В. М., 2025

© Гума А. Ю., 2025

© Слободян А. Ю., 2025

© ФОП Вишемирський В. С., 2025

Зміст

1. ВСТУП	5
• Актуальність теми	
• Мета документа	
• Короткий огляд ролі НІПТ в сучасній пренатальній діагностиці	
2. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ	5
2. 1. <i>Вільноциркулююча позаклітинна ДНК та фетальна фракція</i>	5
• Походження ДНК плода в материнській крові	
• Вплив фетальної фракції на якість результату	
3. ТЕХНОЛОГІЧНІ ОСНОВИ НІПТ	7
3. 1. <i>Масивне паралельне секвенування (Massive Parallel Sequencing, MPS)</i>	7
• Принцип дії	
• Цілісне геномне покриття vs таргетні панелі	
3. 2. <i>Аналіз однонуклеотидних поліморфізмів (SNP-based NIPT)</i>	11
• Методологія	
• Переваги та обмеження	
3. 3. <i>Інші аспекти технологій</i>	13
• Підготовка зразків	
• Біоінформатичний аналіз	
4. ПОРІВНЯЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ	16
4. 1. <i>Порівняння технологій між собою</i>	16
4. 2. <i>Порівняння НІПТ з традиційним скринінгом</i>	16
• Біохімічний скринінг	
• УЗД-маркери	
5. КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ТА ОБМЕЖЕННЯ	23
5. 1. <i>Обмеження НІПТ</i>	23
• Химеризм, мозаїцизм, копійне число	
• Технічні похибки та інтерпретаційні виклики	
5. 2. <i>Діагностичні характеристики, які залежать від типу аномалії та популяційного ризику</i>	29
• Трисомії (21, 18, 13)	
• Статеві хромосоми	
• Мікроделеційні синдроми	

6. РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ЗАСТОСУВАННЯ	34
6. 1. <i>Загальні рекомендації щодо використання НІПТ</i>	<i>34</i>
• Кому пропонувати	
• Як поєднувати з іншими методами	
6. 2. <i>Нормативно-правова база та протоколи пренатального скринінгу в Україні</i>	<i>39</i>
• Законодавчі документи	
• Протоколи МОЗ	
7. РЕЗУЛЬТАТИ ТА КЛІНІЧНА ТАКТИКА	44
7. 1. <i>Можливі результати НІПТ та подальша клінічна тактика</i>	<i>44</i>
• Висока ймовірність аномалії	
• Низька ймовірність	
• Неінформативний результат	
• Інвазивна діагностика	
• Повторне тестування	
• Генетичне консультування	
8. ПОДАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	51
8. 1. <i>Загальні принципи надання інформації за отриманими результатами НІПТ</i>	<i>51</i>
• Чіткість, співчутливість	
• Письмова інформація	
9. ВИСНОВКИ.....	52
9. 1. <i>Висновки щодо ролі НІПТ в системі пренатальної діагностики на сучасному етапі</i>	<i>52</i>
• Переваги НІПТ у системі пренатальної діагностики	
• Межі застосування	
• Необхідність мультидисциплінарного підходу	
ЛІТЕРАТУРА ДО ОЗНАЙОМЛЕННЯ	55

1. ВСТУП

Неінвазивний пренатальний тест (НІПТ) — це сучасний метод скринінгу вагітних, який є безпечним для плода і полягає в аналізі вільноциркулюючої позаклітинної ДНК плода (cell-free DNA, cfDNA) в крові вагітної жінки для оцінки ризику хромосомних аномалій. НІПТ дозволяє виявляти плацентарні трисомії за хромосомами 21 (синдром Дауна), 18 (синдром Едвардса), 13 (синдром Патау), а також, кількісні аномалії статевих хромосом.

Окремі панелі, які застосовують додатково до стандартного тестування поширених анеуплоїдій, включають мікрodelеції та інші аутосомні порушення, що може надавати перевагу над стандартними скринінговими підходами до оцінки індивідуального ризику в деяких випадках. Завдяки високій чутливості та безпеці НІПТ став важливим інструментом у пренатальному супроводі вагітних у всьому світі з 2011 року.

2. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ

2. 1. Вільноциркулююча позаклітинна ДНК та фетальна фракція

Вільноциркулююча позаклітинна ДНК (cfDNA) безперервно виділяється в рідині організму людини у формі сегментованих молекул за допомогою різних шляхів нормальних процесів клітинної смерті. Популяція позаклітинної ДНК у кровотоці відрізняється між індивідуумами, є гетерогенною та динамічно коливається, відображаючи тимчасові геномні зміни в різних органах. Під час вагітності до популяції позаклітинної ДНК вагітної додається ДНК плодового походження (cell-free fetal DNA), що вивільняється в кровоток у вигляді коротких фрагментів (150-200 пар основ) внаслідок апоптозу клітин трофобласту і становить до 20% загальної

позаклітинної ДНК. Якщо аналізувати склад позаклітинної ДНК вагітної, то його більша частина буде мати походження з лімфоцитів та адипоцитів, але також є докази присутності у плазмі вагітної ДНК з клітин серцевих тканин, мозку, щитовидної залози, підшлункової залози, нирок, сполучної тканини та інших органів та тканин. Також, в кровотоці вагітної присутні інтактні клітини плода, але концентрація вільної позаклітинної ДНК плода (трофобласту) перевищує концентрацію ДНК в інтактних клітинах в 25 разів, тому на сьогодні є кращим об'єктом для дослідження генетичних змін.

Позаклітинна ДНК плодового походження виявляється в кровотоці вагітної у малих кількостях вже з 7 тижнів вагітності, її концентрація зростає з терміном гестації, досягаючи достатнього рівня для аналізу з 9-10 тижнів вагітності, коли фракція плодової ДНК досягає 4% і більше. Співвідношення концентрації плодової вільноциркулюючої ДНК до тотальної вільноциркулюючої позаклітинної ДНК, виділеної з плазми крові вагітної, прийнято називати **фетальною фракцією**. Лабораторії мають вказувати в звіті про результат НІПТ величину фетальної фракції для кожного зразка. Фетальна фракція не визначається через кілька годин після пологів або переривання вагітності. Недостатня фетальна фракція може бути причиною хибного результату. Деякі виробники дозволяють використовувати під час методики дослідження позаклітинної ДНК спеціальні методи збагачення фетальної фракції, тому кінцевий результат розрахунків фетальної фракції не завжди відповідає початковому значенню.

Слід зауважити, що інколи геномний склад позаклітинної ДНК плодового походження може не відповідати геномному складу ДНК плода з біологічних або технічних причин, що будуть розглянуті далі.

3. ТЕХНОЛОГІЧНІ ОСНОВИ НІПТ

НІПТ базується на секвенуванні позаклітинної ДНК плода, яка вивільняється плацентою в материнський кровотік. НІПТ дозволяє оцінити ризик хромосомних аномалій шляхом кількісного або якісного аналізу цієї ДНК.

Повногеномне масивне паралельне секвенування (MPS) аналізує численні фрагменти ДНК для оцінки хромосомних аномалій

Таргетоване секвенування MPS концентрується на ключових хромосомах (13, 18, 21, X, Y)

Аналіз SNP (однонуклеотидних поліморфізмів)

3. 1. Масивне паралельне секвенування (Massive Parallel Sequencing, MPS)

Масивне паралельне секвенування є найпоширенішою технологією НІПТ, яке передбачає секвенування мільйонів коротких фрагментів ДНК, отриманих із плазми крові вагітної. Процес починається з виділення позаклітинної вільноциркулюючої ДНК, яка включає як материнську, так і плодове ДНК (cfDNA). Після цього фрагменти ампліфікуються та секвенуються на високопродуктивних платформах, (Illumina, Thermo Fisher, BGI тощо). Кожен фрагмент картується на відповідну хромосому референсного геному, а потім підраховується кількість фрагментів для кожної хромосоми. У нормі кількість фрагментів пропорційна розміру хромосоми, але при наявності трисомії (наприклад, за 21-ю хромосоמוю) спостерігається відносне збільшення кількості фрагментів цієї хромосоми.

У 2022 році з'являються перші наукові публікації про реалізацію НІПТ методом цифрової ПЛР, спершу на крапельних системах, а пізніше – і на більш сучасних і зручних наноплашкових приладах. Цифрова ПЛР відрізняється від ПЛР у реальному часі розділенням реакційної суміші на індивідуальні краплі, або комірки плашки, настільки дрібні, що одна крапля (комірка) може містити не більше однієї молекули ДНК разом з іншими компонентами реакції. Прилад для цифрової ПЛР реєструє флуоресцентний сигнал з кожної комірки окремо, відповідно фіксуючи ампліфікацію кожної окремої молекули цільової послідовності. Таким чином цифрова ПЛР дозволяє отримувати результат одразу в кількості копій ДНК, забезпечує на порядок вищу чутливість ніж ПЛР в реальному часі та більші можливості для одночасної детекції кількох мішеней в реакції.

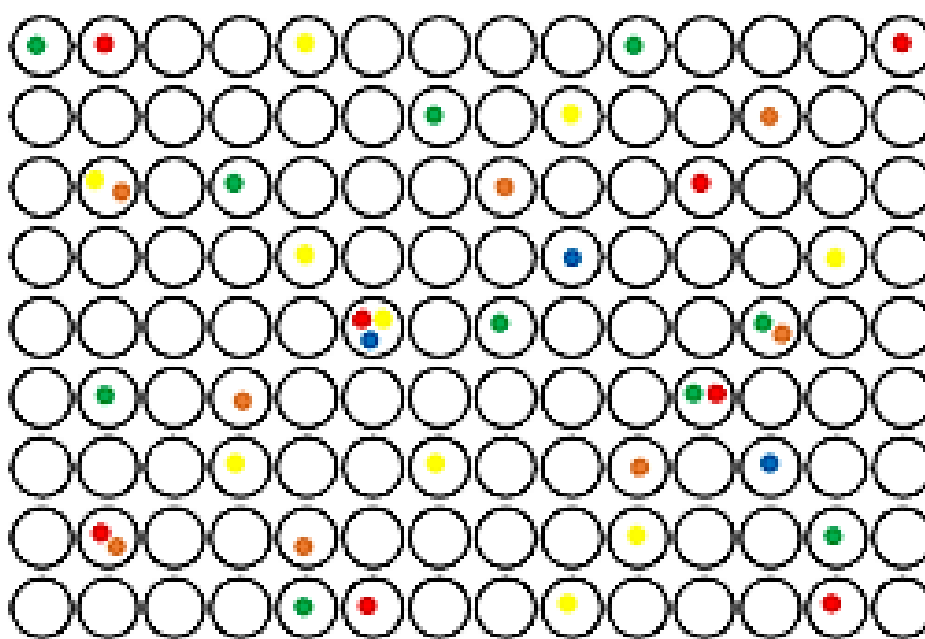


Рис.1. Схематичне представлення мультиплексної ампліфікації в комірках наноплашки.

Для НІПТ у цифровій ПЛР ампліфікуються специфічні невеликі ділянки материнських хромосом і хромосом плода та порівнюються їх кількості. Доступні сьогодні на ринку НІПТ-набори для цифрової ПЛР дозволяють виявляти трисомії 13, 18, 21, хромосом а також визначати стать плода та анеуплоїдії статевих хромосом. У 2025 реagentи для НІПТ-цифрової ПЛР американської *Atila Biosystems* отримали статус IVDR в США.



Рис. 2. Прилад для цифрової ПЛР QIAGEN QIAcuity та наноплашки

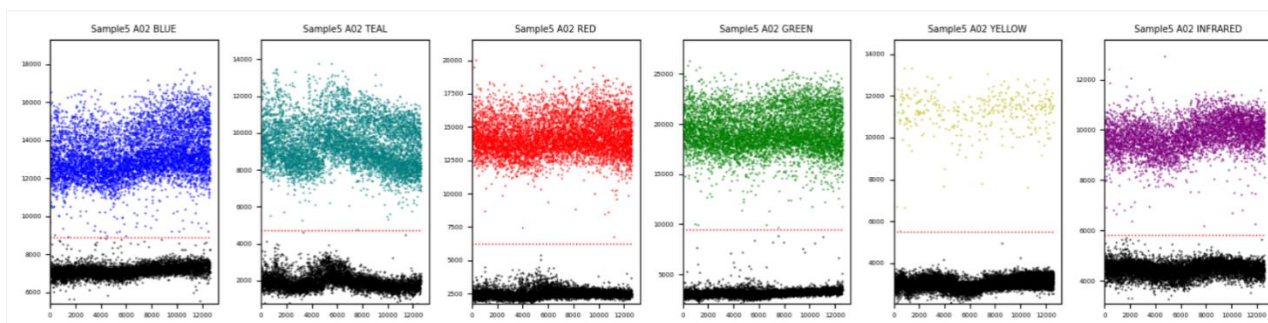


Рис. 3. Візуалізація сирих даних після цифрової ПЛР для НІПТ набором Atila Biosystems.

Для лабораторної практики НІПТ за допомогою цифрової ПЛР може бути цінним швидшою адаптацією, нижчим порогом входження, порівняно з НІПТ NGS, оскільки не вимагає від лікарів-лаборантів засвоєння нових навичок, якщо в лабораторії вже налагоджена ПЛР-діагностика. Робота з цифровою ПЛР практично не відрізняється від постановки ПЛР в реальному часі, особливо якщо мова іде про сучасні системи на основі плашок. Обробка даних виконується автоматично програмним забезпеченням та видається у вигляді простої для розуміння таблиці результатів. Тим не менше, досліднику слід мати на увазі що НІПТ методом цифрової ПЛР не може дати інформацію про рідкісні трисомії інших хромосом, що не покриваються тестом. Найбільш доцільне використання методу – рутинний масовий скринінг НІПТ.

MPS може бути виконано у двох варіантах:

- *Повногеномне масивне паралельне секвенування (MPS-WGS):* аналізує ДНК всіх хромосом. Цей підхід дозволяє виявляти не лише трисомії 13, 18, 21, але й аномалії інших аутосом. Однак він потребує більшої глибини секвенування (кількості прочитаних фрагментів), що підвищує собівартість та ускладнює інтерпретацію результатів для рідкісних аномалій через низьку статистичну значущість. Приклади застосування: технології YourGene, NIFTY.

- *Таргетне секвенування (Targeted MPS):* фокусується на хромосомах з високим клінічним значенням (13, 18, 21, X, Y). Завдяки обмеженому обсягу даних для аналізу цей метод є більш економічним і швидшим, зберігаючи високу точність для найпоширеніших трисомій. Таргетне секвенування є різновидом MPS, але зосереджується виключно на попередньо визначених регіонах геному, таких як хромосоми 13, 18, 21 і статеві хромосоми. У цьому методі використовуються специфічні праймери або зонди для ампліфікації цільових ділянок ДНК перед секвенуванням. Це дозволяє зменшити обсяг даних, що обробляються, і знизити собівартість тесту порівняно з WGS, зберігаючи при цьому високу точність для основних аномалій. Таргетне секвенування часто застосовується в комерційних панелях НІПТ, таких як Harmony, VeriSeq тощо. Воно оптимізовано для клінічного використання, де основна мета — скринінг поширених трисомій і аномалій статевих хромосом. Деякі платформи також включають аналіз мікрodelецій (наприклад, del22q11.2), хоча це потребує додаткової валідації через нижчу поширеність таких порушень. Обмеженням методу є те, що він не дозволяє виявляти аномалії поза цільовими регіонами, що робить його менш універсальним порівняно з WGS.

Перевагою MPS є його висока чутливість і специфічність, а також можливість адаптації до різних панелей тестування. Однак метод сильно залежить від достатньої фетальної фракції (зазвичай >4%), що може мати певні обмеження у жінок, які страждають на ожиріння, або на ранніх термінах вагітності, коли фетальна фракція ще не досягла необхідної для аналізу величини.



мелатонін

Зазирни вглиб себе

Достовірна інформація
для **прийняття правильних рішень.**

пролактин

Медична лабораторія міжнародного рівня якості,
що проводить діагностичні дослідження.
Система контролю якості відповідає **найвищим
стандартам**, що підтверджено відповідними
ліцензіями та сертифікатами.

ендорфін

Забезпечується **достовірність та
точність** кожного результату завдяки
використанню **сучасних технологій
та перевірених методик.**

пролактин

мелатонін

тироксин

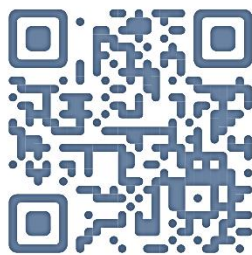
мелатонін

Коли важлива кожна деталь, **обирають нас**

пролактин

Достовірні результати є **фундаментальною основою** для впровадження **персоналізованої медицини**, ефективного управління репродуктивним здоров'ям та **точної діагностики спадкових захворювань.**

пролактин



мелатонін

esculab.com

0 800 503 680 (ВСІ ДЗВІНКИ БЕЗКОШТОВНІ)

3. 2. Аналіз однонуклеотидних поліморфізмів (SNP-based NIPT)

Технологія SNP (single nucleotide polymorphisms) базується на аналізі однонуклеотидних поліморфізмів — точкових відмінностей у ДНК між материнським і плодовим геномами. Для цього методу секвенуються специфічні SNP у цільових хромосомах, а потім порівнюються алельні співвідношення між материнською та плодовою ДНК. Наприклад, у разі трисомії спостерігається зміна пропорцій алелей, що вказує на додаткову копію відповідної хромосоми. SNP-підхід дозволяє не лише оцінювати кількісні зміни (трисомії), але й виявляти якісні аномалії, такі як мікроделеції або уніпарентальні дисомії. Він також ефективний для розмежування материнської та плодової ДНК, що підвищує точність у складних випадках, наприклад, при багатоплідній вагітності. Однак використання донації гамет, допоміжне материнство та багатоплідні вагітності ускладнюють цей аналіз. Прикладом SNP-платформи є Panorama (Natera). Переваги SNP включають високу специфічність і здатність працювати з нижчою фракцією плодової ДНК (до 2–3%). Однак метод вимагає складнішого біоінформатичного аналізу, застосовується тільки для поширених станів та може бути менш точним для виявлення мозаїчних форм. Технологія SNP не використовується у випадках двоплідних (та більше) вагітностей у разі застосування донації ооцитів або допоміжного материнства у зв'язку з технічним обмеженням біоінформатичного аналізу чотирьох геномів одночасно.

3. 3. Інші аспекти технологій

Усі методи НІПТ залежать від якості зразка крові вагітної та правильної лабораторної обробки. Зазвичай, зразок містить 7–10 мл венозної крові вагітної у спеціальній скляній пробірці із стабілізатором вільної ДНК та набирається натще. Важливою умовою для уникнення помилок на етапі отримання зразка є навчання середнього медичного персоналу, що залучений до процесу, оскільки зразки є чутливими до гемолізу та утворення

згустків. При отриманні зразка крові вагітної не дозволяється пальпувати вену, засильно та надовго накладати джут та обов'язково забезпечити плавне перемішування крові з стабілізатором 8-10 разів після отримання. Більшість лабораторій використовують для транспортування спеціальні транспортні контейнери, що убезпечують пробірки від впливу зовнішніх чинників (механічне пошкодження або перегрівання). Пробірки можуть бути відбраковані лабораторією у разі протермінування придатності, недостатнього об'єму крові, гемолізу, згустків та недотримання температурного режиму. Пробірки із зразками мають зберігатись при кімнатній температурі, їх не можна ставити в холодильник, заморожувати та піддівати нагріву більше 30°C. Залежно від виробника пробірок, час стабільності отриманого зразка може бути 5-14 днів – це період, за який зразок має бути отриманий лабораторією для аналізу. При тривалому зберіганні або транспортуванні фетальна фракція знижується і може бути недостатньою для аналізу.

Ключовим етапом є біоінформатичний аналіз, оскільки спеціалізовані алгоритми (наприклад, z-score або likelihood ratios) оцінюють відхилення від норми та видають результат у вигляді категорій ризику (високий/низький) або якісного результату (позитивний/негативний). Деякі сучасні платформи дозволяють розширити спектр аналізу до всіх 23 пар хромосом або включити скринінг моногенних захворювань (наприклад, муковісцидозу). Однак такі розширені панелі залишаються експериментальними через недостатню клінічну валідацію та низку етичних питань. Крім того, точність НІПТ залежить від глибини секвенування (sequencing depth), яка варіює від 5 до 30 мільйонів прочитаних фрагментів залежно від технології та мети тесту.

На сьогодні існують новітні розробки, які мають перспективи до подальшого застосування.

А саме:

- *Rolling Circle Amplification (RCA)* — це ізотермічний метод ампліфікації ДНК, який використовує кільцеву (циркулярну) матрицю для синтезу довгих повторюваних ланцюгів ДНК. Ця технологія дозволяє:

- Підвищити чутливість виявлення низькочастотних мішеней, зокрема фрагментів плодової ДНК;
- Зменшити фоновий шум, який характерний для інших методів секвенування;
- Проводити мультиплексний аналіз (одночасне виявлення кількох мішеней);
- Оптимізувати витрати та час виконання тесту.

У сфері НІПТ RCA відкриває нові можливості для:

- Виявлення хромосомних аномалій з ще вищою специфічністю та чутливістю;
- Аналізу структурних варіантів, мікрodelецій і мікродуплікацій;
- Розробки масових скринінгових програм з високою точністю навіть на ранніх термінах вагітності.

Перші комерційні тест-системи на основі RCA вже проходять клінічну валідацію. Очікується, що в найближчі роки ця технологія доповнить або частково витіснить традиційні підходи до НІПТ, зробивши його ще більш доступним, точним і масштабованим.

З огляду на перспективність Rolling Circle Amplification, важливо вже сьогодні враховувати потенціал цієї технології під час розробки протоколів, а також при плануванні впровадження нових поколінь НІПТ у клінічну практику.

- *Цифрова ПЛР (digital PCR)*. Особливістю методики є розподілення зразка ДНК на тисячі/мільйони мікрореакцій (капель, нанокомірок). Проводиться ПЛР у кожній мікрореакції окремо. Реакції з цільовою ДНК дають специфічний флуоресцентний сигнал. За результатами проводиться обчислення абсолютної кількості копій гена (або хромосомного сегмента), порівняння з нормою. Це дозволяє виявити надлишок або дефіцит генетичного матеріалу. Перевагою метода є швидкість виконання тесту.

4. ПОРІВНЯЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4. 1. Порівняння технологій між собою

MPS забезпечує найбільшу гнучкість і точність для основних трисомій, тоді як таргетоване секвенування є економічнішим і швидшим. SNP-підхід вирізняється високою здатністю до детекції мікроделецій і складних генетичних змін, але потребує високої обчислювальної потужності. Вибір технології залежить від клінічних потреб, доступності платформи та фінансових можливостей лабораторії. Усі методи вимагають достатньої для певного методу фетальної фракції, що робить НІПТ менш ефективним на термінах <9 тижнів або у жінок із високим ІМТ.

4. 2. Порівняння НІПТ з традиційним скринінгом

НІПТ революціонував підхід до пренатального скринінгу завдяки своїй високій точності, безпеці та ширшому спектру виявлення хромосомних аномалій порівняно з традиційними методами, такими як комбінований скринінг першого триместру або скринінг другого триместру (біохімічний аналіз сироваткових маркерів). Традиційний скринінг, хоча і залишається доступним і широко застосовуваним, має деякі обмеження. НІПТ, використовуючи аналіз позаклітинної ДНК плода (cfDNA), має окремі переваги, що робить його зручним та ефективним вибором у багатьох клінічних ситуаціях.

Коротко про основні переваги НІПТ:	
Висока точність	Чутливість і специфічність перевищують 99% для трисомії 21, значно перевершуючи аналогічні показники комбінованого скринінгу першого триместру.
Низький рівень хибнопозитивних результатів	0,1–0,5% проти 5% у випадку комбінованого скринінгу I чи II триместру.
Безпека	Мінімізація ризику для плода шляхом уникнення проведення необґрунтованих інвазивних процедур.
Розширені можливості	Виявлення ризику аномалій статевих хромосом, мікрodelецій, рідкісних анеуплоїдій (за наявності відповідної панелі), які можна комбiнувати в залежності від показів та клінічної картини пацієнта. Натомість, окремі модифікації комбінованого скринінгу I триместру дозволяють розраховувати індивідуальний ризик ускладнень вагітності (пreekлампсії, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, передчасних пологів), частота яких в популяції вища за частоту поширених хромосомних синдромів.
Раннє тестування	Доступне з 9-10 тижнів вагітності.

І традиційні скринінгові програми, і НІПТ є різними варіантами генетичного скринінгу, що потребують відповідного передтестового та післятестового консультування та навчання персоналу, який комунікує з вагітними. Детальне порівняння НІПТ та традиційних скринінгових обстежень вагітних:

1. Чутливість і специфічність

НІПТ	Традиційні скринінгові програми
<p>висока чутливість (>99%) і специфічність (>99%) для виявлення трисомії 21 (синдром Дауна), а також висока точність для трисомій 18 і 13. Це дозволяє з максимальною впевненістю ідентифікувати вагітності з високим ризиком цих аномалій.</p> <p>Наприклад, для трисомії 21 чутливість НІПТ перевищує 99%, а рівень хибнопозитивних результатів становить 0,1–0,5%.</p> <p>Результат дослідження не залежить від результатів УЗД.</p> <p>Завдяки вищій чутливості НІПТ знижується кількість необґрунтованих інвазивних втручань</p>	<p>Комбінований скринінг першого триместру, який включає вимірювання товщини комірцевого простору (ТКП) плода, носової кістки за допомогою УЗД і аналіз сироваткових маркерів (b-ХГЛ і РАРР-А) з наступним розрахунком індивідуального ризику хромосомних аномалій, має чутливість близько 90-95% для трисомії 21 при рівні хибнопозитивних результатів 5%. Слід підкреслити, що кінцевий результат комбінованого скринінгу I триместру є критично залежним від компетенцій лікаря УЗД щодо маркерів, які він вимірює, та від коефіцієнта варіації реагентів та обладнання, що використовується для розрахунків. Вказані значення чутливості справедливі лише для ситуацій, де дотримано всі вимоги FMF. У разі недотримання вимог чутливість значно знижується.</p> <p>Скринінг другого триместру у форматі потрійного тесту (АФП, ХГЛ і естріол) має чутливість на рівні 50-70%, а рівень хибнопозитивних результатів відповідає показнику скринінгу першого триместру. Ці недоліки призводять до того, що значна кількість жінок отримують результати високого ризику і потребують додаткових інвазивних процедур з каріотипуванням матеріалу плодового походження, таких як амніоцентез або біопсія ворсин хоріона (БВХ), що несуть ризик потенційних ускладнень (наприклад, ризик викидня 0,11–0,22%).</p>

2. Зниження рівня хибнопозитивних результатів

НІПТ	Традиційні скринінгові програми
<p>Однією з найбільших переваг НІПТ є його здатність мінімізувати хибнопозитивні результати <u>що є важливим фактором для скринінгового методу</u>.</p> <p>Рівень хибнопозитивних результатів становить менше 0,5%, що означає меншу кількість жінок, які переживають непотрібний стрес і проходять інвазивну діагностику. Ця перевага особливо важлива для жінок із середнім або низьким базовим ризиком, де традиційний скринінг частіше видає хибнопозитивні результати, що спричинує застосування подальших інвазивних тестів без реальної потреби.</p>	<p>Вищий рівень хибнопозитивних результатів (до 5%) спричинений залежністю від непрямих маркерів, таких як лабораторні показники в сироватці крові або анатомічні особливості плода за результатами УЗД, що можуть варіювати через фізіологічні фактори, не пов'язані з хромосомними аномаліями. Наприклад, підвищений показник товщини комірцевого простору (ТКП) може бути пов'язаний із негенетичними причинами, такими як внутрішньоутробна інфекція чи вади серця, а зміни рівня PAPP-A можуть відображати плацентарну дисфункцію, а не трисомію.</p>

3. Безпека та неінвазивність

НІПТ	Інвазивна пренатальна діагностика
<p>Враховуючи що тест виконується як рутинний забір крові, він є практично безпечним методом, який потребує лише забору 7–10 мл венозної крові матері. Він не несе жодного ризику для плода чи вагітності, на відміну від інвазивних процедур.</p>	<p>Амніоцентез і БВХ з каріотипуванням, хоча є діагностичними, проте асоціюються з додатковим ризиком викидня (0,11–0,22%), інфікуванням чи ураженням плода, що робить їх менш бажаними для рутинного використання. Саме тому перед інвазивним втручанням потрібно порівнювати ризик виявлення хромосомної аномалії у плода та ризик можливих ускладнень, пояснювати це вагітній та отримувати письмову інформовану згоду.</p>

4. Раннє виявлення хромосомних аномалій

НІПТ	Традиційні скринінгові програми
<p>Дане обстеження можна проводити з 9-10 тижнів вагітності (залежно від платформи), коли фетальна фракція у материнській крові досягає достатнього рівня для аналізу. Це дозволяє отримати результати до 12-13 тижнів вагітності. Раннє тестування сприяє своєчасному плануванню інвазивної діагностики, якщо вона необхідна, або підготовці до народження дитини з хромосомною аномалією, що в свою чергу дозволяє прогнозувати всі ризики та вибудувати тактику дій, як для лікаря який спостерігає вагітність, так і для вагітної у разі прийняття рішення про продовження вагітності та пологи.</p>	<p>Скринінг першого триместру проводиться в 11⁺⁰–13⁺⁶ тижнів, що здається порівняним із НІПТ. Проте його результати можуть потребувати підтвердження (шляхом застосування інвазивних процедур) через нижчу точність, що відтерміновує остаточний висновок.</p> <p>Потрібно зауважити, що у разі високого або середнього ризику за результатом комбінованого скринінгу I триместру з дотриманням алгоритму FMF (Fetal Medicine Foundation), скринінг другого триместру не може бути застосований у зв'язку з його меншою чутливістю (50-70% проти 90-95%)</p>

5. Розширений спектр виявлення

НІПТ	Традиційні скринінгові програми
<p>НІПТ здатен виявляти не лише трисомії 13, 18 і 21, але й аномалії статевих хромосом (наприклад, синдром Тернера – XO, синдром Клайнфельтера – XXY), а в деяких панелях — мікрделеції (наприклад, 22q11.2) та рідкісні аутосомні трисомії – це дає можливість ширше оцінити клінічну ситуацію. Деякі панелі НІПТ дозволяють поглиблювати аналіз до оцінки варіації кількості копій розміром більше 7Мб (Copy Number Variation, CNV), але у разі позитивного результату діагностичне тестування може вимагати призначення не каріотипування, а хромосомного мікроматричного аналізу амніоцитів та відповідного часу на проведення дослідження.</p> <p>Завдяки прямому аналізу ДНК, пропонує ширший діагностичний потенціал, що робить його цінним інструментом для сучасної пренатальної медицини.</p> <p>У разі застосування НІПТ як тесту першої лінії до УЗД першого триместру та у разі нормального результату рекомендовано проведення УЗД з подальшим розрахунком індивідуальних ризиків ускладнень вагітності без оцінки ризиків трисомій.</p>	<p>Комбінований скринінг I триместру обмежується оцінкою ризику лише для трисомій 21, 18 і 13, а також дефектами нервової трубки (визначення рівня АФП у другому триместрі). В деяких випадках високий ризик поширеної трисомії або кількох трисомій може непрямо вказувати на інший генетичний стан. Ризик аномалій статевих хромосом і мікрделеції зазвичай не виявляється традиційними методами, що залишає ці стани поза увагою до народження або випадкового виявлення певних ознак на УЗД, що іноді може бути діагностовано в пізні терміни вагітності або після народження дитини.</p> <p>За алгоритмом FMF комбінований скринінг I триместру дозволяє розраховувати індивідуальний ризик ускладнень вагітності (пreekлампсії, затримки внутрішньо- утробного розвитку плода, передчасних пологів). Раннє УЗД також може діагностувати до 40% грубих анатомічних вад розвитку плода</p>

6. Зменшення психологічного стресу

НІПТ	Традиційні скринінгові програми
<p>Важливо розуміти, що з віком жінки зростає ризик хромосомних аномалій в ооцитах особливо щодо трисомії 21, тому саме висока негативна прогностична цінність (>99,9% для трисомії 21) забезпечує більшу впевненість у негативному результаті, зменшуючи тривогу та потребу в додаткових тестах.</p>	<p>При традиційному скринінгу існує вищий рівень хибнопозитивних результатів, що, в свою чергу, викликає значний стрес у вагітних, особливо коли подальша інвазивна діагностика не підтверджує аномалій.</p>

7. Узагальнення

НІПТ	Традиційні скринінгові програми
<p>НІПТ демонструє високу чутливість та специфічність з рівнем виявлення понад 99% для синдрому Дауна. Цей рівень точності перевершує традиційні методи, які покладаються на ультразвукове дослідження та сироваткові маркери.</p>	<p>Мають нижчу чутливість, вищий рівень хибнопозитивних результатів і обмежений спектр виявлення хромосомної патології. Однак, дозволяють діагностувати вади розвитку систем та органів плода, розраховувати індивідуальний ризик прееклампсії, затримки внутрішньо-утробного розвитку плода, передчасних пологів. Це підкреслює потребу в супутньому застосуванні сучасних методів, таких як НІПТ, особливо для груп підвищеного ризику.</p> <p>Традиційні скринінгові тести також мають методологічні обмеження, які залежить від віку матері, що може призводити до недооцінки ризику в молодших жінок або переоцінки в старших. Також результати можуть варіювати залежно від якості УЗД-обладнання, досвіду оператора та лабораторних стандартів для сироваткових маркерів.</p>

5. КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ТА ОБМЕЖЕННЯ

5. 1. Обмеження НІПТ

НІПТ є значним досягненням пренатальної медицини завдяки своїй високій чутливості та безпеці, однак він не є досконалим методом і, як будь який метод, має обмеження. Ці обмеження стосуються його скринінгового характеру, технічних особливостей, клінічних сценаріїв і точності для певних типів аномалій. Розуміння цих аспектів є критично важливим для правильного використання НІПТ, інтерпретації результатів і уникнення хибних очікувань у вагітних та лікарів.

Нижче наведено детальний огляд **ключових обмежень** НІПТ:

Скринінговий, а не діагностичний характер	Незважаючи на високу чутливість і специфічність для трисомій 21, 18 і 13 (>99% відповідно), позитивний результат завжди потребує підтвердження інвазивними методами, такими як амніоцентез або біопсія ворсин хоріона (CVS) з подальшим каріотипуванням. Це пов'язано з тим, що НІПТ аналізує позаклітинну ДНК плода (cfDNA), яка походить із плаценти, а не безпосередньо з клітин плода. У деяких випадках плацентарна ДНК може не відображати генотип плода через явище обмеженого плацентарного мозаїцизму (confined placental mosaicism, CPM), коли аномалія обмежується плацентою, а плід має нормальний каріотип або навпаки. Такі розбіжності призводять до необхідності додаткової верифікації. Отже, НІПТ не замінює діагностичні тести, а лише слугує інструментом для стратифікації ризику. Позитивний результат НІПТ без подальшої діагностики не може бути підставою для незворотніх медичних рішень.
---	---

Залежність від фракції плодової ДНК	<p>Ефективність НІПТ залежить від достатньої концентрації плодової ДНК в материнській крові, яка зазвичай становить 4–13% від загальної cfDNA. Якщо фракція плодової ДНК є низькою (<4%), тест може бути невдалим (no-call result).</p> <p>Низька фракція може виникати в кількох ситуаціях:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ранній термін вагітності: до 9–10 тижнів концентрація cfDNA часто недостатня для аналізу.• Ожиріння матері: у жінок з високим індексом маси тіла (ІМТ >30) фракція плодової ДНК знижується через більший об'єм материнської плазми та підвищений рівень материнської cfDNA за рахунок ДНК з адипоцитів.• Багатоплідна вагітність: фракція плодової ДНК розподіляється між плодами, що може ускладнити аналіз і потребує особливої уваги лікаря, який потенційно буде використовувати НІПТ в роботі.• Застосування антикоагулянтів прямої дії. <p>Невдалий результат тесту змушує повторно брати зразок через 1–2 тижні або вдаватися до інвазивної діагностики, що подовжує процес тестування і підвищує тривогу вагітної. У деяких випадках повторний тест також не дає результату, особливо при ІМТ >40, що є серйозним технічним обмеженням НІПТ.</p>
-------------------------------------	---

<p>Обмежена точність для рідкісних аномалій</p>	<p>Хоча НІПТ має високу точність для трисомій 13, 18, 21 і аномалій статевих хромосом, його ефективність значно знижується при скринінгу рідкісних хромосомних порушень, таких як трисомії інших аутосом (наприклад, 9, 16 тощо) або мікроделецій (наприклад, синдром Ді Джорджі, del22q11.2). Для цих станів чутливість коливається в межах 50–90%, а позитивна прогностична цінність (PPV) може бути нижчою за 50% через низьку поширеність таких аномалій у популяції. Наприклад, PPV для мікроделецій часто становить лише 2–40%, що означає високий ризик хибнопозитивних результатів. Тому слід враховувати ці моменти і розуміти особливості скринінгового методу.</p> <p>Важливим для розуміння є те, що обмежена точність для рідкісних аномалій напряму може бути пов'язана з кількома факторами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Недостатня глибина секвенування для виявлення малих змін у геномі • Складність біоінформатичного аналізу для розпізнавання рідкісних патологій • Відсутність великих клінічних досліджень для валідації НІПТ щодо таких аномалій. <p>Розширені панелі НІПТ, які включають мікроделеції чи всі хромосоми, не рекомендуються для рутинного використання без чітких показань, таких як аномалії на УЗД чи сімейний анамнез, і потребують ретельного вивчення конкретного клінічного випадку, для подальшої побудови тактики у використанні.</p>
---	--

<p>Мозаїцизм і плацентарні особливості</p>	<p>Може не виявити або неправильно інтерпретувати мозаїчні форми хромосомних аномалій, коли аномальні клітини присутні лише в частині тканин плода чи плаценти. Оскільки cfDNA походить із плаценти, тест відображає її генетичний склад, який не завжди збігається з генотипом плода.</p> <p>Слід враховувати такі фактори :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Обмежений мозаїцизм плаценти (CPM): трисомія виявляється в плаценті, але плід має нормальний каріотип, що призводить до хибнопозитивного результату • Мозаїцизм плода: якщо аномалія присутня лише в частині клітин плода, плацента лишається еуплоїдною, НІПТ може дати хибнонегативний результат <p>Ці явища ускладнюють інтерпретацію результатів і потребують кореляції з результатами УЗД та інвазивною діагностикою для остаточного висновку.</p>
<p>Хибно позитивні результати та хибно негативні результати</p>	<p><u>Є низка причин , що можуть призводити до хибнопозитивних результатів:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Зниклий близнюк (vanishing twin): якщо один із плодів у багатоплідній вагітності зупинився в розвитку з причини хромосомної аномалії, його ДНК може продовжувати циркулювати до 14 тижнів в материнській крові, впливаючи на загальний результат тестування. • Материнські хромосомні аномалії: наприклад, мозаїцизм або мікроделеції у матері можуть впливати на якісний аналіз і призводити до помилкових висновків про стан плода. • Технічні помилки: проблеми із секвенуванням або біоінформатичним аналізом, хоч і рідкісні, але також можуть спричинити неточності. <p>Хибнонегативні результати, хоч і є менш поширеними завдяки високій чутливості НІПТ (>99% для трисомії 21), все ж таки можуть виникати через низьку фракцію плодової ДНК, мозаїцизм плода або плаценти. Такі випадки підкреслюють важливість інтеграції НІПТ із даними УЗД, оскільки НІПТ не виявляє структурні аномалії плода, у т.ч. які можуть бути пов'язані з хромосомними порушеннями. У разі негативного результату НІПТ та виявлення на УЗД ознак певного хромосомного порушення рекомендовано проведення амніоцентезу з подальшим дослідженням як мінімум, каріотипу плода.</p>

Обмеження при багатоплідній вагітності	<p>У разі багатоплідної вагітності (2, 3 плоди) НІПТ має додаткові обмеження. Загальна фракція плодової ДНК розподіляється між кількома плодами, що ускладнює оцінку індивідуального ризику для кожного з них. Наприклад, якщо один плід має трисомію, а інший — ні, результат НІПТ може бути неоднозначним або хибнонегативним через "розбавлення" аномальної ДНК генетичним матеріалом плода з нормальним каріотипом. SNP-технології дозволяють частково подолати цю проблему шляхом розмежування ДНК кожного плода, але точність все одно нижча, ніж при одноплідній вагітності (чутливість для трисомії 21 падає до 90–95%). У випадку 3-х та більше плодів НІПТ зазвичай не рекомендується через недостатню валідацію. Також неможливо отримати достовірні результати по рідкісних анеуплоїдіям та мікроделеціям.</p>
Вплив допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ)	<p>Тест може бути менш надійним у випадку вагітностей, отриманих за допомогою ДРТ, особливо при використанні донорських яйцеклітин або сурогатного материнства у випадку SNP-методів. У таких випадках генетичні відмінності між вагітною та плодом ускладнюють інтерпретацію. Крім того, у вагітностях після ДРТ частіше спостерігається низька фракція плодової ДНК через особливості імплантації або плацентарного розвитку, що підвищує ризик невдалих тестів. Деякі автори пов'язують це з ширшим застосуванням нормального людського імуноглобуліну в схемі підготовки до ембріотрансферу.</p>
Неможливість виявлення структурних аномалій і моногенних захворювань	<p>НІПТ зосереджений виключно на хромосомних аномаліях і не здатен виявляти структурні дефекти плода (наприклад, вади серця, дефекти нервової трубки), які можуть бути пов'язані в тому числі і з генетичними порушеннями або виникати незалежно від них. Традиційний скринінг, зокрема УЗД, залишається незамінним для таких оцінок. Крім того, НІПТ не проводить скринінг на моногенні захворювання (наприклад, муковісцидоз, серповидно-клітинну анемію), хоча деякі експериментальні панелі вже розробляються саме для цієї мети. Це обмеження підкреслює необхідність комплексного підходу до пренатального супроводу вагітної з урахуванням сімейної історії та особливостей поточної вагітності.</p>

Економічні та логістичні бар'єри	<p>Хоча НІПТ є технологічно передовим методом, його висока вартість і обмежена доступність у деяких регіонах можуть бути суттєвими перешкодами. На відміну від традиційного скринінгу, який зазвичай входить до стандартних програм ведення вагітності, НІПТ часто вимагає додаткового фінансування з боку пацієнтів, що робить його менш доступним для жінок із низьким фінансовим становищем. Крім того, необхідність спеціалізованих лабораторій і кваліфікованого персоналу для аналізу результатів ускладнює його впровадження в менш розвинених медичних системах, тому саме не повна обізнаність теж може бути на заваді в практичній залученості даного тесту.</p>
Етичні та психологічні аспекти	<p>Розширення панелей НІПТ до мікрodelецій і рідкісних анеуплоїдій може призводити до надмірної кількості інформації, яку важко точно інтерпретувати. Позитивний результат з низькою PPV (наприклад, для мікрodelецій) може викликати хибну тривогу у вагітної, особливо якщо наступна інвазивна діагностика не підтверджує аномалії. Це підкреслює важливість генетичного консультування до і після тесту, щоб уникнути хибних очікувань або психологічного тиску, а також розумінні клінічної картини.</p>
<p>НІПТ є потужним скринінговим інструментом, але його обмеження технічного (низька фракція ДНК, невдалі тести) і методологічного характеру (мозаїцизм, рідкісні аномалії) вимагають зваженого підходу до його призначення. НІПТ не замінює інвазивної діагностики чи УЗД, а працює як частина комплексної стратегії пренатального обстеження. Розуміння цих обмежень дозволяє оптимізувати клінічну тактику, забезпечуючи баланс між точністю, безпекою та доступністю для вагітних жінок.</p>	

5. 2. Діагностичні характеристики, які залежать від типу аномалії та популяційного ризику

Оцінка ефективності НІПТ базується на ключових статистичних показниках, таких як: чутливість, специфічність, позитивна прогностична цінність (PPV) і негативна прогностична цінність (NPV). Ці параметри дозволяють зрозуміти, наскільки точно тест виявляє хромосомні аномалії, і допомагають лікарям інтерпретувати його результати. Нижче наведено пояснення цих понять, їх значення для проведення НІПТ, приклади розрахунку та конкретні дані для різних типів порушень.

Що таке чутливість, специфічність, PPV і NPV

<p>Чутливість (Sensitivity) — це відсоток осіб з аномалією (справжніх позитивних випадків), яких тест правильно ідентифікує. Вона відповідає на питання: "Як часто тест виявляє аномалію, коли вона дійсно (увага!) наявна в плаценті?"</p>
<p><i>Формула:</i></p>
<p>Чутливість = (Справжні позитивні / (Справжні позитивні + Хибнонегативні) × 100%</p>
<p>Висока чутливість важлива для виключення пропуску хромосомної аномалії</p>
<p>Специфічність (Specificity) — це відсоток осіб без аномалії (справжніх негативних випадків), яких тест правильно класифікує як негативні. Вона відповідає на питання: "Як часто тест правильно виключає аномалію, коли її немає (в плаценті)?"</p>
<p><i>Формула:</i></p>
<p>Специфічність = (Справжні негативні / (Справжні негативні + Хибнопозитивні) × 100%</p>
<p>Висока специфічність зменшує кількість непотрібних подальших тестів.</p>

Позитивна прогностична цінність (PPV, Positive Predictive Value) — це ймовірність того, що позитивний результат тесту НІПТ (плацента) вказує на наявність аномалії у плода.

Формула:

$$PPV = (\text{Справжні позитивні} / (\text{Справжні позитивні} + \text{Хибнопозитивні})) \times 100\%.$$

PPV залежить від поширеності аномалії в популяції та плацентарного мозаїцизму. Чим рідкісніша аномалія, тим нижча PPV при тій самій чутливості та специфічності

Негативна прогностична цінність (NPV, Negative Predictive Value) — це ймовірність того, що негативний результат НІПТ (плацента) дійсно означає відсутність аномалії у плода.

Формула:

$$NPV = (\text{Справжні негативні} / (\text{Справжні негативні} + \text{Хибнонегативні})) \times 100\%$$

Висока NPV визначає надійність негативного результату

Варто звернути увагу на те, що чутливість та специфічність тесту стосується виключно наявності/відсутності хромосомної аномалії в плаценті. В той час як PPV та NPV визначаються як підтвердження/виключення хромосомної аномалії у плода, каріотип якого може бути відмінним від каріотипу плаценти через явище мозаїцизму

Приклади розрахунків

Тип	Чутливість	Специфічність	PPV	NPV
Трисомія 21 (синдром Дауна)	>99%	>99%	90–95%	>99,9%
	Тест виявляє майже всі випадки трисомії 21. Зі 100 плодів з трисомією 21 ідентифікує 99 або більше	З 1000 здорових плодів лише 1–5 можуть бути помилково класифіковані як позитивні	90–95% у групі високого ризику (вік >35), але може знижуватись до 50–70% у молодших жінок через нижчу поширеність	Негативний результат майже гарантує відсутність трисомії 21
Трисомія 18 (синдром Едвардса)	97–99%	>99%	80–90%	>99,8%
	Зі 100 випадків трисомії 18 тест може пропустити 1–3	Хибнопозитивні результати рідкісні	Нижча PPV порівняно з трисомією 21 через меншу поширеність (1:5000)	Висока надійність негативного результату
Трисомія 13 (синдром Патау)	90–95%	>99%	70–85%	>99,7%
	Тест менш чутливий через меншу кількість ДНК хромосоми 13 у cfDNA (мозаїцизм)		Ще нижча через рідкісність (1:10000).	
Аномалії статевих хромосом (XO XXУ)	90–95%	>99%	40–60%	>99%
	Точність знижується через мозаїцизм або низьку фракцію ДНК.		Низька PPV через високу частоту хибнопозитивних результатів, пов'язаних з мозаїцизмом плаценти чи матері	
<i>Приклад: У групі з 1000 вагітних з 5-ма випадками синдрому Тернера (XO) НІПТ може виявити 4–5, але додати 5–10 хибнопозитивних через СРМ</i>				

Тип	Чутливість	Специфічність	PPV	NPV
Інші аутосоми наприклад, трисомії 9, 16	50–70%	>98%	<50%	>99%
	Низька через недостатню валідацію та малу кількість ДНК цих хромосом, високу частоту мозаїцизму		Дуже низька поширеність (1:50000) робить позитивний результат малоїмовірним	
Мікрделеції, наприклад, 22q11.2	75–90%	>98%	20–40%	>99%
	Залежить від розміру делеції та глибини секвенування		Поширеність 1:4000 знижує прогностичну цінність	
	<i>Приклад: з 10000 вагітних із 2–3 випадками 22q11.2 НІПТ виявить 2, але може додати 5–10 хибнопозитивних, що знижує PPV</i>			

Примітка: для розрахунку PPV можна використовувати спеціалізовані калькулятори, наприклад:

<https://ppv.geneticsupportfoundation.org/>,

<https://www.med.unc.edu/mfm/nips-calc/>

Приклад розрахунку:

Припустимо, НІПТ тестують на 1000 вагітних для виявлення трисомії 21. Реальна поширеність — 1:500 (2 випадки). Тест має чутливість 99% і специфічність 99%.

Результати:

Справжні позитивні: $2 \times 0,99 = 1,98$ (округлюємо до 2).

Хибнонегативні: $2 \times 0,01 = 0,02$ (0).

Справжні негативні: $998 \times 0,99 = 988$.

Хибнопозитивні: $998 \times 0,01 = 10$.

$PPV = 2 / (2 + 10) = 16,7\%$.

$NPV = 988 / (988 + 0) = 100\%$.

Цей приклад показує, що навіть із високою чутливістю та специфічністю PPV може бути низьким через рідкісність аномалії, тоді як NPV залишається дуже високим.

Інтерпретація показників у клінічній практиці

Висока чутливість і специфічність НІПТ для трисомій 21, 18, 13 роблять його невід'ємним інструментом сучасного пренатального скринінгу. Наприклад, чутливість >99% означає, що пропущені випадки вкрай рідкісні, а специфічність >99% зменшує необхідність інвазивних втручань

PPV варіює залежно від ризику, так, у 40-річній жінки з базовим ризиком трисомії 21 1:100 PPV буде вищим (90%), ніж у 25-річній з ризиком 1:1000 (50%)

NPV залишається стабільно високою: навіть для рідкісних аномалій негативний результат

Таким чином, чутливість і специфічність НІПТ є виключно високими для поширених трисомій, але знижуються для рідкісних аномалій. PPV залежить від поширеності порушення, що пояснює її низьке значення для мікрделецій, тоді як NPV залишається стабільно високою для всіх категорій. Розуміння цих показників допомагає лікарям правильно консультувати пацієнток, уникати надмірної тривоги при позитивних результатах і довіряти негативним результатам як виключенню аномалій.

6. РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

6. 1. Загальні рекомендації щодо використання НІПТ

Резюме на основі загальноприйнятих стандартів, таких як ACOG Practice Bulletin No. 226 (2020, оновлення 2023), ISPD Guidelines (2023) та європейських настанов:

НІПТ є передовим методом скринінгу, який використовує аналіз позаклітинної ДНК плода (cfDNA) у материнській крові для оцінки ризику хромосомних аномалій. Його впровадження в клінічну практику змінило підходи до пренатальної діагностики, однак для оптимального використання даного тесту необхідно дотримуватись чітких рекомендацій, розроблених на основі сучасних клінічних протоколів. Ці рекомендації враховують показання до тестування, типи аномалій, що аналізуються (хромосоми 13, 18, 21, статеві хромосоми, усі хромосоми, мікрделеції), а також клінічні, технічні та етичні аспекти. Нижче наведено детальні настанови щодо використання НІПТ, структуровані за ключовими категоріями.

Хромосоми 13, 18, 21, статеві	<ul style="list-style-type: none"> • Первинний скринінг для груп високого ризику, <u>а саме (вік >35, обтяжений сімейний анамнез)</u> • Може пропонуватися всім вагітним після консультування <u>як більш точний скринінговий метод.</u> • Позитивний результат є показом до інвазивної діагностики <u>таких як амніоцентез, тощо.</u>
<p>НІПТ є золотим стандартом скринінгу для оцінки ризику трисомій 21 (синдром Дауна), 18 (синдром Едвардса), 13 (синдром Патау) та аномалій статевих хромосом (наприклад, синдром Тернера – XO, синдром Клайнфельтера – XXY). Сучасні протоколи, зокрема ACOG та ISPD, рекомендують його як первинний скринінговий метод для жінок із високим ризиком, до яких належать:</p>	

- Вагітні віком старше 35 років на момент пологів, позаяк ризик хромосомних аномалій зростає з віком (наприклад, ризик трисомії 21 становить 1:100 у 40-річних порівняно з 1:1500 у 20-річних).

- Жінки з проміжним та високим індивідуальним ризиком хромосомних аномалій за результатами традиційного комбінованого скринінгу першого чи другого триместрів (комбінований тест або потрійний тест), який продемонстрував підвищений ризик. *У разі, якщо вагітна розглядає обстеження плода для прийняття репродуктивного рішення, НІПТ в другому триместрі може розглядатись опційно у разі достатнього проміжку часу для отримання його результату та для проведення амніоцентезу та отримання результату каріотипу плода до 22 тижнів вагітності (рекомендація адаптована до нормативних актів України).*

- Виявлені під час УЗД мінорні маркери хромосомних аномалій після відповідного консультування лікарем-генетиком.

- Обтяжений сімейний анамнез - випадки хромосомних аномалій у попередніх вагітностях або у близьких родичів.

В цих групах НІПТ має перевагу завдяки високій чутливості (>99% для трисомії 21) і специфічності (>99%), а також низькому рівню хибнопозитивних результатів (<0,5%). Протоколи рекомендують пропонувати НІПТ як альтернативу інвазивній діагностиці (амніоцентезу чи БВХ з каріотипуванням), якщо вагітна хоче уникнути ризиків ускладнень вагітності або за наявності протипоказань до інвазивного втручання (хворобливий стан вагітної, кровотеча, недостатня кількість амніотичної рідини або довжина цервікального каналу або інші).

Однак сучасні настанови, зокрема АСОГ (2023), розширюють рекомендації, дозволяючи пропонувати НІПТ усім вагітним незалежно від рівня ризику за умов належного консультування. Це ґрунтується на тому, що НІПТ значно перевершує традиційний скринінг за точністю і може зменшити кількість інвазивних процедур у жінок з низьким ризиком.

Консультування має включати:

- Роз'яснення того, що НІПТ залишається скринінговим тестом, а позитивний результат потребує підтвердження інвазивною діагностикою

- Обговорення PPV (позитивної прогностичної цінності), яка варіює залежно від базового ризику (наприклад, 90% у групі високого ризику проти 50% у групі низького ризику для трисомії 21)

- Інформацію про можливість невдалого тесту (no-call result) через низьку фракцію плодової ДНК (<4%), що частіше трапляється при ожирінні чи ранньому терміні проведення дослідження (<10 тижнів) вагітності.

<p>Всі хромосоми</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Не рекомендовано рутинно через низьку точність і високий ризик хибнопозитивних результатів. • Використовується за специфічними показами – наприклад, <u>вагітності, отримані внаслідок переносу мозаїчного ембріону опційно для зниження психо-емоційного навантаження в очікуванні терміну для проведення аміоцентезу</u>
<p>Деякі комерційні панелі НІПТ пропонують аналіз усіх 23 пар хромосом. Проте сучасні клінічні протоколи (ACOG, ISPD, 2023) не рекомендують рутинне використання таких розширених панелей через знижену відносно поширених трисомій точність і високий ризик хибнопозитивних результатів.</p> <p>Основні причини:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Чутливість для рідкісних трисомій становить 50–70%, що значно нижче, ніж для трисомій 21, 18, 13 • Низька поширеність цих аномалій (наприклад, 1:50000 для трисомії 16) призводить до PPV <50%, тобто більшість позитивних результатів будуть хибними. • Відсутність достатньої кількості клінічних даних для валідації таких тестів <p>Використання НІПТ для всіх хромосом доцільне лише за специфічними показами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аномалії на УЗД, які можуть вказувати на рідкісні трисомії (наприклад, затримка росту, множинні вади розвитку). • Сімейні випадки специфічних аутосомних аномалій, тощо. <p>У таких випадках перед тестом необхідне генетичне консультування для роз'яснення обмеженої прогностичної цінності і ймовірності потреби інвазивної діагностики. Рутинне застосування розширених панелей без показань вважається невиправданим через ризик надмірної тривоги та необґрунтованих інвазивних процедур.</p>	

<p>Мікро-делеції</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Не є стандартним скринінгом через низьку поширеність і низька показники PPV. • Пропонується після генетичного консультування як скринінговий метод за наявності ризику (аномалії на <u>УЗД, обтяженого анамнезу</u>), тощо.
<p>Аналіз мікроделецій (наприклад, 22q11.2 – синдром Ді Джорджі, 1p36, синдром Cri-du-Chat) доступний у деяких панелях НІПТ, але його використання викликає дискусії серед експертів.</p> <p>Єдина існуюча на сьогодні рекомендація ACMG (2023) щодо включення в безвибірковий скринінг методом НІПТ делеції 22q11.2 у зв'язку з тим, що ця делеція є найпоширенішою в популяції.</p> <p>Але протоколи ACOG та ISPD (2023) не рекомендують включати скринінг мікроделецій до стандартного НІПТ з наступних причин:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нижчу чутливість (75–90%) порівняно з основними трисоміями. • Низьку PPV (20–40%), спричинену рідкісністю цих станів (наприклад, 1:4000 для 22q11.2) • Обмежену клінічну валідацію та варіабельність розміру делецій, які впливають на точність виявлення <p>НІПТ для мікроделецій може бути виправданим у таких випадках:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Наявність специфічних аномалій на УЗД, асоційованих з мікроделеціями (наприклад, специфічних для 22q11.2). • <u>Обтяжена сімейна</u> історія підтверджених мікроделецій з наданого переліку у батьків чи попередніх дітей. <p>Перед призначенням тесту необхідно провести генетичне консультування, яке включає роз'яснення низької PPV і ймовірності хибнопозитивних результатів. Позитивний результат завжди потребує підтвердження інвазивною діагностикою, а <u>негативний результат</u> не виключає повністю мікроделеції через обмежену чутливість тесту.</p>	

<p>Загальні принципи</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Обов'язкове консультування перед тестом. • Поєднання з УЗД-скринінгом для оцінки структурних аномалій.
<ul style="list-style-type: none"> • Генетичне консультування: Перед тестом вагітна повинна отримати повну інформацію про можливості НІПТ, обмеження, ймовірність хибного результату та подальші дії. Наприклад, важливо пояснити, що НІПТ не виявляє структурних аномалій хромосом, більшості мікроделецій чи моногенних захворювань, які потребують проведення інших супутніх методів обстеження • Інтеграція з УЗД: НІПТ не замінює ультразвуковий скринінг (11–13 тижнів і 18–22 тижні), який залишається ключовим для оцінки анатомії плода. Наприклад, вади серця чи дефекти нервової трубки не виявляються НІПТ, але можуть бути пов'язані з хромосомними аномаліями. • Термін проведення: Рекомендується з 10-го тижня вагітності, коли фракція плодової ДНК досягає >4%. Тестування раніше 9 тижнів не рекомендується через високу ймовірність невдалого результату. • Повторне тестування: У разі невдалого результату (no-call) через низьку фракцію ДНК повторний тест пропонується через 1–2 тижні після отримання першого зразка. Якщо повторний результат також невдалий, розглядається питання інвазивної діагностики або традиційного скринінгу 	

Особливі клінічні випадки

Багатоплідна вагітність	НІПТ можливий для двійні, але точність тестування знижується (чутливість ~90% для трисомії 21), при цьому аналіз індивідуального ризику для кожного плода ускладнений. Для 3-х та більше плодів НІПТ не рекомендується через недостатню валідацію.
Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ)	У вагітностях після ДРТ, особливо з використанням донорських яйцеклітин чи за програмою сурогатного материнства, НІПТ можливий, але потребує індивідуального підходу. Генетичні відмінності між матір'ю та плодом можуть ускладнити аналіз для SNP-методів.
Ожиріння	У жінок із ІМТ >30 ризик невдалого тесту зростає через нижчу фракцію плодової ДНК. Рекомендується інформувати таких пацієнток про можливість повторного тестування або застосування альтернативних методів діагностики.

6. 2. Нормативно-правова база та протоколи пренатального скринінгу в Україні

В Україні проведення пренатального скринінгу регламентується наступною діючою нормативною базою: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09.08.2022 №1437 «Про затвердження стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність» та Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 20.10.2015 № 685 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при синдромі Дауна». Накази є обов'язковими до виконання в усіх закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності. Відповідно до цих документів, «Неінвазивні методи пренатального цитогенетичного аналізу (визначення каріотипу по клітинах плода у крові матері) відносяться до скринінгових і потребують підтвердження діагнозу традиційним інвазивним дослідженням каріотипу».

Обов'язковість пренатального скринінгу

Згідно з протоколом, пренатальний скринінг на синдром Дауна є обов'язковим для всіх вагітних жінок незалежно від віку. Метою скринінгу є виявлення групи високого ризику народження дитини з хромосомною патологією та подальше направлення на медико-генетичне консультування та, за необхідності, інвазивну пренатальну діагностику.

Етапи та методи скринінгу

Перший триместр (11 тижнів 2 дні – 13 тижнів 6 днів):

1. Ультразвукове дослідження з оцінкою анатомічних структур плода та ехографічних маркерів (комірцевий простір, кістка носа).
2. Біохімічний аналіз сироваткових маркерів: РАРР-А та вільна β -субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ).
3. Розрахунок індивідуального ризику хромосомних аномалій за допомогою спеціалізованих комп'ютерних програм.

Другий триместр (14 – 20 тижнів):

1. Біохімічний скринінг для жінок, які не проходили обстеження в першому триместрі.
2. Аналіз маркерів: альфа-фетопротеїн (АФП), вільна β -субодиниця ХГЛ, некон'югований естріол, інгібін А.

Слід зазначити, що біохімічний етап II триместру з використанням потрійного тесту для хромосомних аномалій вже виключено з більшості міжнародних настанов як неефективний порівняно з іншими доступними тестами. Також, у клінічній настанові «Нормальна вагітність» відсутня згадка про біохімічний скринінг II триместру.

Медико-генетичне консультування

У разі виявлення підвищеного ризику, вагітна направляється на медико-генетичне консультування до закладу охорони здоров'я, що надає третинну медичну допомогу. Консультування включає надання інформації про можливі хромосомні аномалії, обговорення варіантів подальших дій та підтримку у прийнятті інформованого рішення.

Пренатальний скринінг на синдром Дауна в Україні є обов'язковим та регламентується чинними нормативно-правовими актами. Дотримання протоколів забезпечує своєчасне виявлення ризиків та надання необхідної медичної допомоги вагітним жінкам.

У контексті міжнародних стандартів та відповідно до принципів доказової медицини, **неінвазивне пренатальне тестування (НІПТ)** дедалі частіше розглядається як метод **першої лінії скринінгу** для виявлення хромосомних аномалій, зокрема трисомії 21 (синдрому Дауна).

Попри те, що протокол № 685 2015 року ще не містить положень про НІПТ як стандарт, з урахуванням стрімкого розвитку технологій і міжнародних рекомендацій (ACOG, ISPD, FIGO), все більше українських закладів включають НІПТ у клінічну практику як **рекомендовану надбудову до біохімічного скринінгу у групах ризику**.

Таким чином, у рамках чинного законодавства України та на підставі міжнародних стандартів, **НІПТ слід розглядати як пріоритетний метод подальшого пренатального скринінгу**, особливо у жінок з проміжним ризиком за результатами традиційного скринінгу. Включення НІПТ до стандарту клінічної практики є кроком до більш персоналізованої, ефективної та безпечної медичної допомоги.

Етичні та практичні аспекти

Інформована згода	Вагітна має право відмовитися від тесту або від окремих його компонентів (наприклад, визначення статі чи мікроделецій). Консультування не повинно носити директивний характер, тестування проводиться за згодою пацієнтки та з наданням всієї необхідної інформації
Доступність	НІПТ не входить до обов'язкових програм у багатьох країнах, тобто його вартість оплачується пацієнтками. Лікарі повинні враховувати фінансові можливості пацієнток і пропонувати альтернативи (традиційний скринінг), якщо НІПТ недоступний
Результати	Позитивний результат потребує термінового генетичного консультування та планування проведення інвазивної діагностики. Негативний результат зазвичай не потребує подальших дій, але не виключає рідкісних аномалій чи структурних дефектів. У разі виявлення особливостей анатомії плода на УЗД та негативному результаті НІПТ рекомендоване обговорення подальших діагностичних методів.

Таким чином, НІПТ є високоефективним методом скринінгу для трисомій 13, 18, 21 і аномалій статевих хромосом, рекомендованим як для груп високого ризику, так і для всіх вагітних за умови попереднього консультування. Для всіх хромосом і мікрodelецій його використання обмежене через низьку точність і PPV, тому тестування

потребує чітких показів для проведення. Комплексний підхід, що поєднує НІПТ з УЗД і генетичним консультуванням, забезпечує оптимальний пренатальний супровід, враховуючи сучасні клінічні стандарти.



Пренатальний скринінг позаклітинної (cfDNA) ДНК на анеуплоїдію плода може (за обмеженими даними) сприяти виявленню прихованої онкопатології у вагітної. Зокрема, за даними PMID 39774314 рак був виявлений у 52 зі 107 вагітних, які мали незвичайні результати НІПТ (наприклад, збільшення та втрата кількості копій на ≥ 3 хромосомах) та були обстежені за протоколом онкоскринінгу, що включав повногеномне секвенування, магнітно-резонансну томографію усього тіла та лабораторні тести. Таким чином, у випадку призначення НІПТ доцільно провести консультування пацієнта щодо можливості того, що результати можуть бути підозрілими на онкопатологію вагітної.

7. РЕЗУЛЬТАТИ ТА КЛІНІЧНА ТАКТИКА

7. 1. Можливі результати НІПТ та подальша клінічна тактика

НІПТ є потужним скринінговим інструментом для оцінки ризику хромосомних аномалій плода, але його результати потребують ретельної інтерпретації та відповідної клінічної тактики. НІПТ може мати різні категорії результатів: низький ризик, високий ризик, невдалий тест (no-call result), а також специфічні висновки щодо аномалій статевих хромосом, мікроделецій чи рідкісних трисомій. Кожен із цих результатів має свої особливості, що впливають на подальше ведення вагітності. Нижче наведено детальний опис можливих результатів НІПТ і рекомендовану тактику на їх основі, з урахуванням сучасних клінічних настанов.

Значення ризику	Клінічна тактика
	<p>Негативний результат НІПТ вказує на низький ризик (<1:10000) трисомій 21, 18, 13 або інших аномалій, включених до панелі тесту. Завдяки високій негативній прогностичній цінності (NPV >99,9% для трисомії 21), цей результат є дуже надійним показником відсутності основних хромосомних порушень. Наприклад, у групі з 1000 вагітних із негативним результатом лише 1–2 випадки можуть бути пропущені через рідкісні обставини, такі як мозаїцизм чи низька фракція ДНК</p> <p style="text-align: center;"><i>Тактика:</i></p>
Низький ризик (негативний результат)	<ul style="list-style-type: none"> • Заспокоїти вагітну, пояснивши високу ймовірність здорового плода щодо тестованих аномалій • Продовжити стандартне ведення вагітності, включаючи планові УЗД у 11–13 і 18–22 тижні для оцінки анатомії плода. • Додаткові генетичні тести не потрібні, якщо немає інших показань (аномалії при УЗД, анамнез). • Повідомити, що НІПТ не виключає структурних дефектів (наприклад, вади серця) чи моногенних

Значення ризику	Клінічна тактика
	<p>захворювань, які потребують проведення УЗД або інших методів діагностики.</p> <p><i>Приклад: жінка 32 років із негативним результатом НІПТ для трисомій 21, 18, 13 і статевих хромосом отримує консультацію про мінімальний ризик цих аномалій. УЗД у 12 тижнів детектує нормальну товщину комірцевого простору (1,5 мм), і надалі вагітність супроводжується за стандартним протоколом і веденням вагітності.</i></p>
<p>Позитивний результат НІПТ вказує на високий ризик трисомій 21, 18, 13 або інших аномалій. Позитивна прогностична цінність (PPV) варіює залежно від аномалії та базового ризику: 90–95% для трисомії 21 у групі високого ризику (вік >35), але лише 70–85% для трисомії 13 через її рідкість. Позитивний результат не є діагнозом, оскільки НІПТ аналізує плацентарну ДНК, яка може не збігатися з каріотипом плода через обмежений мозаїцизм плаценти (CPM).</p> <p style="text-align: center;"><i>Тактика:</i></p>	
<p>Високий ризик (позитивний результат)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Термінове скерування на генетичне консультування для роз'яснення значення результату та визначення імовірності хибнопозитивного висновку. Наприклад, для трисомії 21 із PPV 90% є 10% шанс, що аномалії немає. • Рекомендація інвазивної діагностики: амніоцентез (після 17 тижнів) або біопсія ворсин хоріона (10–14 тижнів) з каріотипуванням для підтвердження результату. Вибір методу залежить від терміну вагітності та побажань пацієнтки після роз'яснення переваг та недоліків запропонованих варіантів. У разі підтвердження нормальної анатомії плода перевага надається амніоцентезу. У разі виявлення при УЗД комплексу вад розвитку/ехо-маркерів може бути використаний цитогенетичний аналіз плаценти. • Проведення експертного УЗД для пошуку специфічних вад розвитку і мінорних ехо-маркерів (наприклад, вад серця або гіпоплазія кістки носу для трисомії 21, аномалії ЦНС, змінена форма головки та флексорні кисті для трисомії 18) тощо.

Значення ризику	Клінічна тактика
	<ul style="list-style-type: none"> Обговорення можливих сценаріїв: продовження вагітності з підготовкою до народження дитини з аномалією чи переривання вагітності (залежно від законодавства). У випадку підтвердження нормального каріотипу плода, вагітна залишається в групі високого ризику затримки внутрішньоутробного розвитку, плацентарної дисфункції, невиношування вагітності через наявність хромосомної аномалії в плаценті. <p><i>Приклад: Жінка 38 років із позитивним результатом НІПТ для трисомії 21 проходить консультування, де їй пояснюють PPV 90%. Амніоцентез та каріотипування амніоцитів у 17 тижнів вагітності підтверджує трисомію, і пара вирішує продовжити вагітність із супроводом спеціалістів / або перервати вагітність до 22 тижнів</i></p>
<p>Невдалий результат виникає, коли НІПТ не може видати чіткий висновок через технічні чи біологічні фактори. Найпоширеніша причина — низька фракція плодової ДНК (<4%), яка може бути обумовлена ожирінням жінки (ІМТ >30), раннім терміном (<10 тижнів), багатоплідністю або деградацією/гемолізом зразка. Крім того, низька фетальна фракція іноді пов'язана з окремими хромосомними аномаліями плода, такими як трисомія 18, трисомія 13 або синдром Тернера (ХО), які можуть впливати на продукцію cfDNA плацентою через її аномальний розвиток або зменшений розмір. Частота невдалих результатів становить 1–3%, але може сягати 10% у жінок із ІМТ >40</p> <p style="text-align: center;"><i>Тактика:</i></p>	
Невдалий тест (no-call result)	<ul style="list-style-type: none"> Повторний забір крові через 1–2 тижні, коли фракція ДНК може зрости (наприклад, з 4% у 10 тижнів до 13% у 12 тижнів). Повторний тест успішний у 60–80% випадків. Якщо повторний результат також невдалий, оцінити базовий ризик і врахувати можливість рідкісних хромосомних аномалій як причини низької фетальної фракції. Для жінок із високим ризиком (аномалії на УЗД, вік >35) або двічі невдалим тестом рекомендується інвазивна

Значення ризику	Клінічна тактика
	<p>діагностика (амніоцентез або CVS з каріотипуванням), оскільки це може вказувати на патологію плода, наприклад, трисомію 18, яка асоціюється з низькою фракцією ДНК через плацентарну недостатність.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для низького ризику без підозрілих УЗД-знахідок — повернення до традиційного скринінгу (комбінований тест) або спостереження з УЗД. <p><i>Приклад 1: Жінка з ІМТ 42 отримує невдалий результат у 10 тижнів вагітності. Повторний тест у 12 тижнів успішний і демонструє низький ризик. УЗД плода без патології, вагітність ведеться стандартно.</i></p> <p><i>Приклад 2: Жінка з ІМТ 42 отримує невдалий результат у 10 тижнів вагітності. Повторний тест у 12 тижнів також невдалий. УЗД показує затримку росту, і амніоцентез та каріотипування амніоцитів у 17 тижнів виявляє мозаїчну трисомію 18, що пояснює низьку фракцію ДНК.</i></p>
<p>НІПТ може виявляти високий ризик аномалій статевих хромосом (наприклад, ХО, ХХУ, ХХХ), але PPV тут нижча (40–60%) через часті випадки мозаїцизму плаценти чи матері. Чутливість становить 90–95%, але хибнопозитивні результати трапляються частіше, ніж для трисомій.</p> <p style="text-align: center;"><i>Тактика:</i></p>	
Аномалії статевих хромосом	<ul style="list-style-type: none"> • Генетичне консультування для пояснення PPV і фенотипових наслідків (наприклад, клінічної картини при трисомії чи моносомії X) • Інвазивна діагностика для підтвердження (оптимально амніоцентез з наступним каріотипуванням клітин плода) <ul style="list-style-type: none"> • УЗД для пошуку специфічних маркерів (кістозна гідрома при ХО, нормальна анатомія при ХХУ) • Обговорення клінічної значущості: деякі аномалії (наприклад, ХХХ) можуть не впливати на здоров'я, тоді як інші (ХО) потребують медичного нагляду. Слід зауважити, що під час підтвердження результату НІПТ з анеупloidіями статевих хромосом можуть бути виявлені структурні варіанти (ізохромосоми або транслокації за

Значення ризику	Клінічна тактика
	<p>участі статевих хромосом), що значно впливає на прогноз здоров'я дитини після народження.</p> <p><i>Приклад: НІПТ демонструє високий ризик ХО у 25-річної жінки (PPV 50%). УЗД виявляє гігрому, амніоцентез з каріотипуванням амніоцитів підтверджує синдром Тернера. Пацієнтка отримує консультацію щодо майбутнього здоров'я</i></p>
<p>Позитивний результат для мікрodelецій (наприклад, 22q11.2) або рідкісних трисомій (9, 16) має низьку PPV (20–40% для мікрodelецій, <50% для трисомій) через їх рідкість (1:4000–1:50000). Чутливість також нижча (75–90% для мікрodelецій, 50–70% для трисомій)</p> <p style="text-align: center;"><i>Тактика:</i></p>	
Мікрodelеції чи рідкісні трисомії	<ul style="list-style-type: none"> • Детальне генетичне консультування з акцентом на низьку PPV і високу ймовірність хибнопозитивного результату. • Інвазивна діагностика для підтвердження (амніоцентез з проведенням хромосомного мікроматричного аналізу для ідентифікації мікрodelецій, або таргетного FISH-аналізу на конкретні мікрodelеції). • УЗД для кореляції з фенотипом (наприклад, вади серця при 22q11.2, затримка росту при трисомії 16). • Якщо аномалія не підтверджується, заспокоїти пацієнтку; якщо підтверджується - планувати спостереження або розглядати питання переривання за рішенням медико-генетичної комісії. <p><i>Приклад: НІПТ демонструє ризик 22q11.2 (PPV 30%). УЗД у 20 тижнів виявляє дефект аорти, амніоцентез та хромосомний мікроматричний аналіз або FISH підтверджує делецію. Родина планує пологи з кардіологічним супроводом.</i></p>



Non-Invasive Fetal Trisomy Testing

NIFTY® Неінвазивне пренатальне тестування

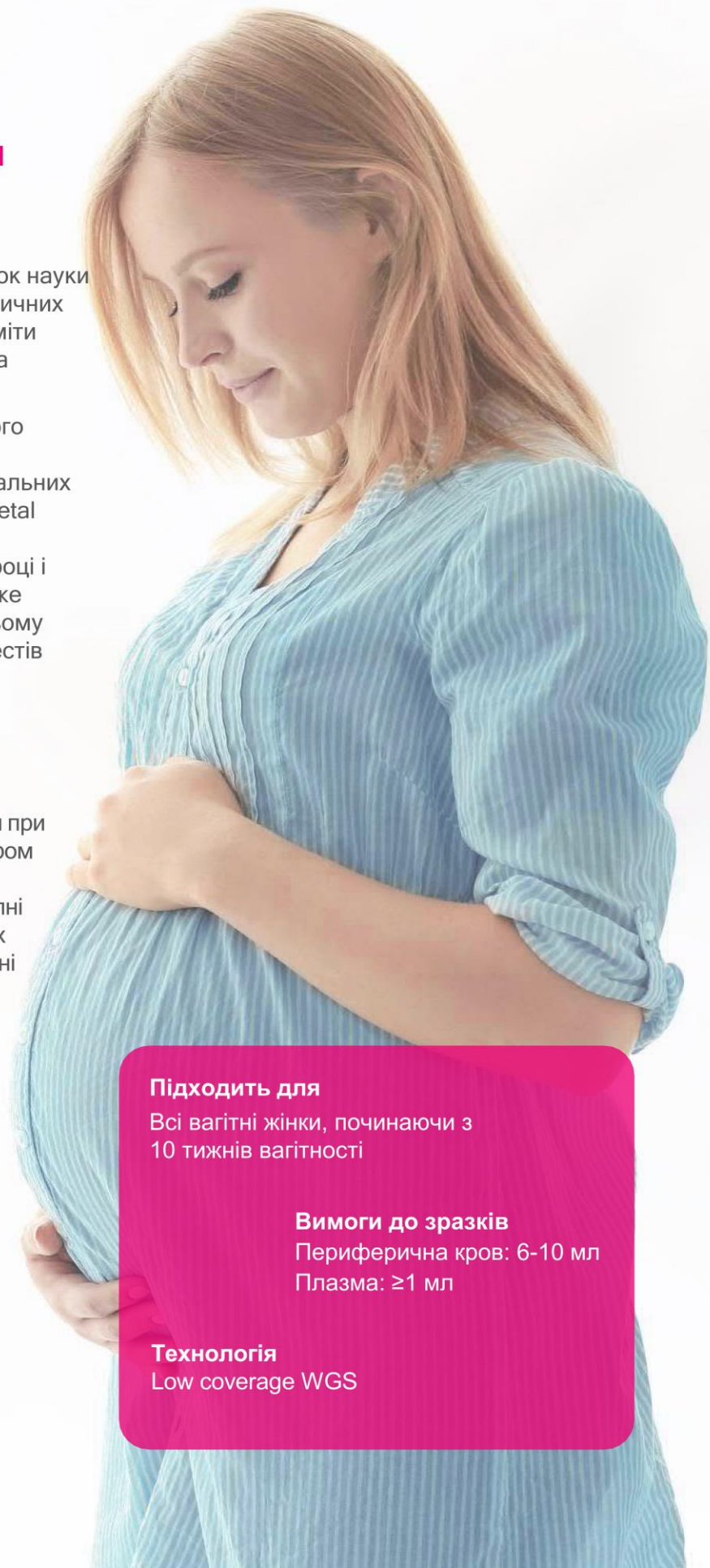
Огляд

Протягом останнього десятиріччя розвиток науки генетики та величезні досягнення в генетичних технологіях змінили нашу здатність розуміти захворювання, встановлювати діагнози та надавати ефективні методи лікування.

Поява нового неінвазивного пренатального тестування (NIPT) ввела в експлуатацію високоточну стратегію скринінгу для фетальних анеуплоїдій. Тест NIFTY® (Non-Invasive Fetal Trisomy Test) був першим NIPT, що був випробуваний у клінічних умовах у 2010 році і пройшов валідацію в дослідженні на майже **147 000** вагітностей. До цього часу по всьому світу було проведено понад **18 000 000** тестів NIFTY®.

Що перевіряється?

NIFTY® пропонує скринінг для деяких найпоширеніших трисомій, які виявляються при народженні, включаючи трисомію 21 (синдром Дауна), трисомію 18 (синдром Едвардса) і трисомію 13 (синдром Патоу). Також доступні варіанти тестування на анеуплоїдії статевих хромосом, інші хромосомні анеуплоїдії, певні хромосомні делеції/дуплікації та стать.



Підходить для

Всі вагітні жінки, починаючи з 10 тижнів вагітності

Вимоги до зразків

Периферична кров: 6-10 мл
Плазма: ≥ 1 мл

Технологія

Low coverage WGS

Чому обрати NIFTY®?

NIFTY® надає значно ефективнішу оцінку ризиків, ніж традиційні процедури скринінгу і є одним з найбільш комплексних NIPT на ринку.



Безпечний

Неінвазивний без ризику викидня



Точний

Доведена >99% чутливість для T21, 18 і 13, на основі дослідження майже 147 000 вагітностей



Перевірений

Понад 18 000 000 тестів NIFTY®, проведених клініцистами в більш ніж 80 країнах



Простий

Тест з невеликого >5 мл зразка крові матері вже на 10 тижні вагітності



Комплексний

Варіанти скринінгу для 137 різних генетичних захворювань

Варіації тесту



Trisomies

- Trisomy 21 (Down syndrome)
- Trisomy 18 (Edwards syndrome)
- Trisomy 13 (Patau syndrome)

Sex Chromosome Aneuploidies*

- Monosomy X (Turner Syndrome)
- XXY (Klinefelter Syndrome)
- XXX (Triple-X Syndrome)
- XYY (Jacobs syndrome)

Sex Indication*

- Y Chromosome detection



Trisomy of all autosomes, including

- Trisomy 21 (Down syndrome)
- Trisomy 18 (Edwards syndrome)
- Trisomy 13 (Patau syndrome)
- Trisomy 9
- Trisomy 16
- Trisomy 22

Sex Chromosome Aneuploidies*

- Monosomy X (Turner Syndrome)
- XXY (Klinefelter Syndrome)
- XXX (Triple-X Syndrome)
- XYY (Jacobs syndrome)

Sex Indication*

- Y Chromosome detection

92 micro deletion/duplication, including

- Cri-du-Chat syndrome
- 1p36 deletion syndrome
- 2q33.1 deletion syndrome
- Prader-Willi/Angelman Syndrome
- Jacobsen Syndrome
- DiGeorge Syndrome (22q11.2)
- 16p12.2p11.2 deletion syndrome

Incidental findings

- Other information about potential fetal diseases

**Optional*

8. ПОДАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

8. 1. Загальні принципи надання інформації за отриманими результатами НІПТ

Консультування	Всі результати потребують роз'яснення в контексті PPV, NPV і базового ризику
Інтеграція з УЗД	НІПТ доповнює, але не замінює УЗД для оцінки структурних аномалій.
Індивідуальний підхід	Тактика залежить від віку, анамнезу, терміну вагітності та побажань родини
Етичні аспекти	Рішення про подальші дії (спостереження, переривання) приймаються вагітною після отримання інформації недирективного характеру в повному об'ємі та з урахуванням чинного законодавства.

Результати НІПТ варіюють від високонадійного виключення аномалій (низький ризик) до складних сценаріїв з низькою PPV (мікроделеції). Клінічна тактика ґрунтується на поєднанні НІПТ з генетичним консультуванням, УЗД та інвазивною діагностикою, забезпечуючи точність і підтримку вагітних у прийнятті клінічних рішень.

9. ВИСНОВКИ

9. 1. Висновки щодо ролі НІПТ в системі пренатальної діагностики на сучасному етапі

Неінвазивний пренатальний тест (НІПТ) є високоефективним і безпечним методом скринінгу, який суттєво покращив можливості раннього виявлення хромосомних аномалій в пренатальній діагностиці. Завдяки аналізу позаклітинної ДНК плода (cfDNA) в материнській крові НІПТ забезпечує чутливість і специфічність понад 99% для трисомій 13 (синдром Патау), 18 (синдром Едвардса), 21 (синдром Дауна) та аномалій статевих хромосом (наприклад, ХО, ХХУ). Ці показники суттєво перевищують точність і мають перевагу над традиційними методами, такими як комбінований скринінг першого триместру чи скринінг другого триместру, які мають чутливість 85–90% і рівень хибнопозитивних результатів до 5%. Висока точність НІПТ дозволяє знизити частоту непотрібних інвазивних процедур (амніоцентезу чи біопсії ворсин хоріона з каріотипуванням), які несуть ризик викидня (0,11–0,22%), що робить його безпечною альтернативою для вагітних як з високим, так і з низьким базовим ризиком.

Використання НІПТ оптимізує пренатальний скринінг, надаючи лікарям і пацієнтам швидкий доступ до надійної інформації вже з 10-го тижня вагітності. Це дозволяє раніше планувати клінічні рішення: від заспокоєння при негативному результаті до своєчасного підтвердження аномалій при позитивному. Наприклад, висока негативна прогностична цінність (>99,9% для трисомії 21) забезпечує впевненість у виключенні даної аномалії, тоді як позитивний результат з високою PPV (90–95% для трисомії 21 у групі високого ризику) є показом до цілеспрямованої діагностики. Такий підхід зменшує психологічне навантаження на вагітних, зменшує кількість інвазивних втручань і сприяє раціональному використанню медичних ресурсів.

Проте НІПТ має низку обмежень, які необхідно враховувати для правильного застосування. Він залишається скринінговим, а не діагностичним методом, тому позитивні результати потребують підтвердження інвазивними тестами. Особливо це стосується рідкісних аномалій (наприклад, трисомій 9, 16) і мікрделецій (наприклад, 22q11.2), де чутливість знижується до 50–90%, а PPV падає до 20–50% через низьку поширеність цих станів і можливий плацентарний мозаїцизм. НІПТ також не здатен виявляти структурні аномалії плода (наприклад, дефекти нервової трубки чи вади серця) чи моногенні захворювання, що підкреслює незамінність ультразвукового скринінгу в комплексній діагностиці. Технічні обмеження, такі як низька фракція плодової ДНК (наприклад, при ожирінні чи багатоплідній вагітності), можуть призводити до необхідності повторного тестування або альтернативних методів.

Правильна інтерпретація результатів НІПТ і розробка подальшої тактики залежать від інтеграції даних тесту з клінічною інформацією — віком вагітної, анамнезом, результатами УЗД. Наприклад, позитивний результат для мікрделеції з PPV 30% без УЗД-маркерів може бути хибним через обмежений плацентарний мозаїцизм, тоді як затримка росту чи вади на УЗД підвищують імовірність справжньої патології. Такий індивідуальний підхід, заснований на сучасних протоколах (ACOG, ISPD, UpToDate), забезпечує баланс між точністю діагностики та уникненням надмірних втручань. У перспективі вдосконалення технологій НІПТ, зокрема для рідкісних аномалій і моногенних станів, може розширити його можливості, але наразі він залишається частиною комплексної стратегії, а не універсальним рішенням.

Отже, НІПТ є незамінним інструментом сучасної пренатальної медицини, який оптимізує скринінг основних хромосомних аномалій з мінімальним ризиком для плода. Ефективність і безпека роблять НІПТ ефективним вибором у багатьох клінічних ситуаціях, але обмеження вимагають обережного застосування, професійного консультування та поєднання з іншими методами для забезпечення найкращих результатів для вагітних і їхніх майбутніх дітей.

Попри те, що НІПТ ще не включено до офіційного державного протоколу як обов'язковий компонент, **його впровадження на національному рівні як альтернативного або пріоритетного методу скринінгу є логічним і необхідним кроком до персоналізованої медицини.** Це не лише підвищить якість пренатальної допомоги, а й зменшить кількість непотрібних інвазивних втручань, знизить рівень тривожності серед вагітних і сприятиме раціональному розподілу медичних ресурсів.

У рамках чинного законодавства України та на підставі міжнародних стандартів, **НІПТ слід розглядати як пріоритетний метод подальшого пренатального скринінгу** для жінок з проміжним або високим ризиком за результатами традиційного скринінгу. Включення НІПТ до стандарту клінічної практики є кроком до більш персоналізованої, ефективної та безпечної медичної допомоги.

Таким чином, на основі сучасних доказів і доступних порівняльних даних, НІПТ слід розглядати як **оптимальний інструмент сучасного скринінгу трисомій**, що заслуговує на інтеграцію до клінічних маршрутів і майбутніх редакцій національних протоколів.

ЛІТЕРАТУРА ДО ОЗНАЙОМЛЕННЯ:

Національні нормативні документи:

- Наказ МОЗ України №417 від 15.07.2011 — Ведення вагітності у жінок із групи ризику за хромосомними аномаліями плода
- Наказ МОЗ України №641 від 12.12.2011 — Клінічні протоколи з акушерської та гінекологічної допомоги
- Наказ МОЗ України №676 від 31.10.2013 — Пренатальна діагностика вроджених вад розвитку
- Наказ МОЗ України №685 від 20.10.2015 — Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при синдромі Дауна
- Наказ МОЗ України №1437 від 09.08.2022 Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність»

Міжнародні клінічні рекомендації:

- ACOG Committee Opinion №640 (2015, оновлено 2020) — Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy
- ISPD Position Statement (2015, оновлено 2020) — Cell-free DNA testing in pregnancy
- FIGO Guidelines (2016) — Best practice recommendations for the use of NIPT
- SMFM Practice Bulletin (2016) — Screening for fetal aneuploidy
- ESHG Guidelines (2019) — Prenatal screening and testing recommendations
- Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2023)
- ACOG Practice Bulletin No. 226 (2020, оновлення 2023)
- UpToDate (2025): "Prenatal screening for common fetal aneuploidies: Cell-free DNA test"
- UpToDate (2025): "Cell-free DNA screening for fetal conditions other than the common aneuploidies"

Науково-методичне електронне видання

**Дмитро Олександрович МИКИТЕНКО
Еріка Йосипівна ПАЦКУН
Вікторія Михайлівна БАДЮК
Анна Юріївна ГУМА
Анна Юріївна СЛОБОДЯН**

**КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ ТА ІНТЕРПРЕТАЦІЇ
НЕІНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО ТЕСТУ
(НІПТ)**

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

ISBN 978-617-8187-61-3



Підписано до видання 07.10.2025 р. Формат 60×84/16.
Гарнітура Arial. Ум. друк. арк. 4,9. Обл.-вид. арк. 5,27.
Замовлення № 3247.

Книжкове видавництво ФОП Вишемирський В.С.
Свідоцтво про внесення до державного реєстру суб'єктів видавничої справи:
серія ХС №48 від 14.04.2005 р., видано Управлінням у справах преси та інформації
73000, Україна, м.Херсон, вул. Соборна, 2,
тел. +38050-133-10-13, e-mail: printvvs@gmail.com

CONFIDA NIPT

Неінвазивне Пренатальне Тестування

Скринінг на хромосомні порушення плода

Confida NIPT^{LITE}

Трисомія 21 (синдром Дауна)
Трисомія 18 (синдром Едвардса)
Трисомія 13 (синдром Патау)
Стать плода

Confida NIPT

Трисомія 21 (синдром Дауна)
Трисомія 18 (синдром Едвардса)
Трисомія 13 (синдром Патау)
45,X; 47,XXX; 47,XXY; 47,XYY
Стать плода

Confida NIPT^{PLUS}

Анеуплоїдії за всіма
22 аутосомними хромосомами
(включаючи синдроми Дауна,
Едвардса і Патау)
45,X; 47,XXX; 47,XXY;
47,XYY, стать плода

Confida NIPT^{PRO}

Анеуплоїдії за всіма
22 аутосомними хромосомами
(включаючи синдроми Дауна,
Едвардса і Патау) 45,X; 47,XXX;
47,XXY; 47,XYY, стать плода,
60 мікрodelяційних /
мікродуплікаційних
синдромів ≥ 7 Mb

Безпечно

неінвазивний,
без ризику викидня
та загрози здоров'ю
матері та дитини

Швидко

результати до 14 днів

Надійно

точність >99%

Вже з 10-го тижня вагітності



Телефон гарячої лінії:

 **0800 336 025**

 www.genecode.com.ua



**Впевненість
у майбутньому -
запорака вашого
спокою!**

ГенКод — діагностик відкрий себе



- ✓ Європейський рівень сервісу
- ✓ Термін виконання 3-5 робочих днів
- ✓ Висока точність аналізу
- ✓ Експрес виконання за 24 години
- ✓ Доступні ціни
- ✓ Повна конфіденційність

Послуги ГенКод Діагностик

ДНК аналізи по 23, 28, 34 та 46 STR маркерам

Встановлення батьківства, Встановлення материнства, Встановлення різних видів близької спорідненості, Встановлення зиготності близнюків, Генеалогічні аналізи, ДНК аналізи для суду і офіційних установ, Криміналістичні аналізи

Пренатальна діагностика

- Неінвазивна діагностика хромосомних аномалій плоду (Confida НІПТ)
- Преімплантаційне генетичне тестування ембріонів на анеупloidії (PGT-A)
- Неінвазивне визначення статі дитини

Онкогенетичні дослідження

- Спадкові онкогенетичні панелі
- Соматичні онкогенетичні панелі
- Спадкові та соматичні онкогенетичні панелі

Визначення Етнічного походження

 genecode.com.ua



Телефон гарячої лінії:

 **0800 336 025**