

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МАРКЕРОВ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ У ПЛОДА ВО ВТОРОМ И ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРАХАбусева А.В.¹, Шавалиев Р.Ф.¹, Тухбатуллин М.Г.²

1 - ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства Здравоохранения Республики Татарстан.
г. Казань, Россия.

2 - Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. г. Казань, Россия.

Цель исследования. Оценка эффективности ультразвуковых маркеров в диагностике хромосомных аномалий у плода, по результатам комбинированного пренатального скрининга в Республике Татарстан за период 2012-2019 гг.

Материалы и методы. Исследование включает ретроспективный анализ данных беременных, которые проходили комбинированный пренатальный скрининг на сроке беременности 11-14 недель за период 2012-2019 гг. в Республике Татарстан. По результатам скрининга беременные были распределены на группы высокого (>1:100), среднего (1:100-1:1000) и низкого (<1:1000) риска. Во втором и третьем триместре беременности, при выявлении ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий (ХА), проводилось медико-генетическое консультирование с целью определения необходимости инвазивного метода диагностики.

Результаты. За указанный период было обследовано 283835 беременных и было выявлено 1143 плодов с хромосомными аномалиями, из них синдром Дауна был диагностирован у 624 (54,6%). Из группы среднего и низкого риска, во втором и третьем триместре, а также постнатально были выявлены еще 69 плодов с ХА. Из них 33 случая были диагностированы во втором и третьем триместрах, а у 36 – постнатально.

Обсуждение. Наши результаты показали, что соблюдение алгоритма ультразвуковой диагностики, контроль качества работы специалистов ультразвуковой диагностики пренатальных центров, регулярный анализ ложноотрицательных случаев позволяет повысить чувствительность и эффективность диагностики хромосомных аномалий у плода.

Заключение. Чувствительность комбинированного пренатального скрининга за исследуемый период составила 88%, при доле ложноотрицательных случаев 12% в группе среднего и низкого риска. В этих группах дополнительные ультразвуковые исследования во II и III триместрах беременности позволили выявить 47,8% (33 случая) синдрома Дауна у плодов. Структура пороков развития в этих группах отмечается редким сочетанием нескольких ультразвуковых маркеров у одного плода, зачастую это изолированные, «мягкие» ультразвуковые маркеры.

Ключевые слова: комбинированный пренатальный скрининг, синдром Дауна, эхографические маркеры аномалий плода, хромосомные аномалии плода.

Контактный автор: Абусева А.В., e-mail: albina_abuseva@mail.ru

Для цитирования: Абусева А.В., Шавалиев Р.Ф., Тухбатуллин М.Г. Оценка эффективности ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий у плода во втором и третьем триместрах. REJR 2021; 11(4):115-121. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-115-121.

Статья получена: 13.06.21

Статья принята: 23.09.21

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF ULTRASOUND MARKERS OF FETAL CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN IN THE SECOND AND THIRD TRIMESTERS

Abuseva A.V.¹, Shavaliyev R.F.¹, Tukhbatullin M.G.²

1 - Republic Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

2 - Kazan State Medical Academy. Kazan, Russia.

Purpose. The evaluation of the effectiveness of ultrasound markers in the diagnosis of fetal chromosomal abnormalities, based on the results of combined prenatal screening in the Republic of Tatarstan in 2012-2019.

Materials and methods. The study includes a retrospective analysis of pregnant women who underwent the combined prenatal screening at 11-14 weeks of pregnancy for the period of 2012-2019 in the Republic of Tatarstan. According to the result of screening, pregnant women were divided in groups of high (>1:100), medium (1:100-1:1000) and low (<1:1000) risk. In the second and third trimesters, when ultrasound markers of abnormalities were detected, a genetic consultation was carried out in order to determine the need for an invasive diagnostic method. Results. During this period, 283835 pregnant women were examined, and 1143 fetuses with chromosomal abnormalities were revealed. Down's syndrome was detected in 624 fetuses (54,6%). From the medium and low risk group, 69 fetuses with chromosomal abnormalities were detected in the second and third trimesters and after birth. Of these, 33 cases were diagnosed prenatally, and 36 cases were diagnosed in postnatal period.

Discussion. Our results showed that strict keeping of algorithm of ultrasound diagnostics, quality control of the work of ultrasound specialist of prenatal centers and regular analysis of false-negative cases can increase the sensitivity and effectiveness of the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus.

Conclusion. The sensitivity of combined prenatal screening during the study period was 88%, with the proportion of false-negative cases of 12% in the medium and low risk group. In these groups, additional ultrasound examinations in the II and III trimesters of pregnancy revealed 47.8% (33 cases) of Down syndrome in fetuses. The structure of malformations in these groups is marked by rare combination of several ultrasound markers in one fetus, often isolated, "soft" ultrasound markers.

Keywords: combined prenatal screening, Down's syndrome, ultrasound markers of fetal abnormalities, fetal chromosomal abnormalities.

Corresponding author: Abuseva A.V., e-mail: albina_abuseva@mail.ru

For citation: Abuseva A.V., Shavaliyev R.F., Tukhbatullin M.G. Assessment of the effectiveness of ultrasound markers of fetal chromosomal abnormalities in in the second and third trimesters. REJR 2021; 11(4):115-121. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-115-121.

Received: 13.06.21

Accepted: 23.09.21

Ультразвуковое обследование в различные сроки беременности выполняет две важные функции: диагностика и скрининг [1, 2]. В настоящее время комбинированный пренатальный скрининг хромосомной патологии плода в 11-14 недель беременности является «золотым стандартом» и проводится в большинстве развитых стран мира [3]. Республика Татарстан с января 2012 года вступила в государственную программу «пренатальной (дородовой) диагностики нарушений разви-

тия ребенка», роль которой –выявление ХА и пороков развития плода на ранних сроках беременности [4]. При частоте ложноположительных результатов 5%, комбинированный скрининг, включающий измерение толщины воротникового пространства, визуализацию костей носа плода и измерение концентрации РАРР-А и β-ХГЧ в сыворотке крови матери, потенциально способен выявить более 95% плодов с синдромом Дауна [5]. Результаты массового централизованного пренатального скрининга I триместра беременно-

сти, которые были обобщены в 2012 году, показали высокую эффективность алгоритма FMF (Fetal Medicine Foundation – Фонд Фетальной медицины) в Республике Татарстан и отсутствие статистически значимых отличий от результатов европейских многоцентровых исследований [4].

Однако остаются проблемы в области раннего выявления хромосомных аномалий, и, в частности, синдрома Дауна у плода. В большинстве случаев наличие хромосомных дефектов у плода проявляется эхографическими маркерами, спектр которых очень широк. К данному спектру относятся как грубые структурные аномалии, так и «мягкие» эхографические признаки, не отражающиеся на строении органов и систем плода [6]. Если очевидные пороки развития плода возможно диагностировать в первом триместре беременности, то большинство аномалий все же легче поддаются диагностике во втором и третьем триместрах, что связано с увеличением размеров плода [7].

Несомненно, приоритетом является повышение эффективности именно первого комбинированного пренатального скрининга, однако исследователями уже доказано, что ультразвуковое исследование плода во втором и третьем триместрах так же играет большую роль в выявлении хромосомной патологии [8]. В Российской Федерации согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 3 декабря 2007 г. N 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» (с изменениями и дополнениями от 27 декабря 2011 г.) до 22-й гестационной недели у семьи есть возможность принимать решение о прерывании беременности при наличии хромосомной аномалии у плода, подтвержденной кариотипированием плода. После 22-й недели беременности, при неблагоприятном прогнозе для жизни плода, вопрос о прерывании беременности решается индивидуально на пренатальном консилиуме врачей [9].

Следовательно, в случаях, когда невозможно было выявить хромосомные аномалии на первом комбинированном пренатальном скрининге, диагностика хромосомных аномалий у плода до родов в любом случае поможет корректировать тактику ведения этих беременных, а женщинам принимать информированное решение.

В связи с изложенным, целью настоящего исследования была оценка эффективности ультразвуковых маркеров в выявлении хромосомных аномалий у плода по результатам комбинированного пренатального скри-

нинга в Республике Татарстан за период 2012-2019 гг.

Материалы и методы.

В рамках настоящего исследования был проведен ретроспективный анализ данных 283835 беременных, которые проходили первый комбинированный пренатальный скрининг на сроке беременности 11-14 недель с 18.01.2012 по 17.01.2019 гг. Данные обрабатывали и анализировали на базе медико-генетической консультации ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства Здравоохранения Республики Татарстан. Скрининговое ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах экспертного уровня. В рамках комбинированного скрининга был проведен и биохимический анализ материнской крови на маркерные белки: β -ХГЧ (β -фракция хорионический гонадотропина человека) и PAPP-A (англ. pregnancy-associated plasma protein A – плазменный белок А, ассоциированный с беременностью). Данные обрабатывались автоматизированной программой Астрайя (по модулю FMF), по результатам анализа которой беременные могут быть распределены на группы высокого и низкого риска. Беременные, у которых по результатам расчета риск хромосомных аномалий составляет 1:100 и выше, относятся к группе высокого риска, и у данных беременных показано проведение уточняющей инвазивной диагностики (биопсия ворсин хориона). Была выделена также группа среднего риска, к которой относятся беременные с расчетным риском в промежутке 1:100-1:1000, в данной группе стратегия по ведению беременных определяется индивидуально, с учетом всего комплекса клиничко-патологических данных. Во втором и третьем триместре беременности у беременных данной группы проводились плановые ультразвуковые обследования, и при выявлении эхографических маркёров хромосомных аномалий и пороков развития проводилось медико-генетическое консультирование с целью уточняющей инвазивной диагностики – амниоцентеза или кордоцентеза. При расчетном риске 1:1000 и ниже считается, что у беременных низкий риск по хромосомным аномалиям плода и беременность ведется стандартно, без каких-либо дополнительных диагностических процедур.

При подтверждении синдрома Дауна у плодов во II и III триместрах беременности, а также после рождения детей с этим синдромом, в каждом конкретном случае ретроспективно анализировались данные по наблюдению беременных, с использованием архива данных ультразвукового обследова-

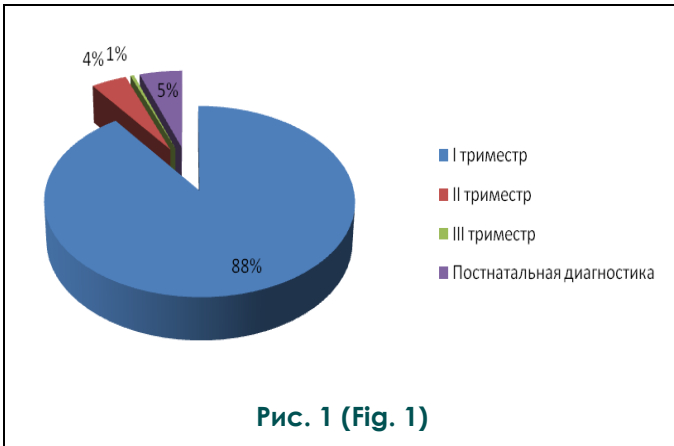


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Диаграмма.

Структура выявляемости хромосомных аномалий у плодов и у новорожденных за период наблюдения (2012-2019 гг.).

Fig. 1. Diagram.

The structure of the detection of Down's syndrome in fetuses and neonates during period of investigation (2012-2019).

и третьем триместре и постнатально были выявлены дополнительно 69 плодов с хромосомными аномалиями. Из них 33 случая были диагностированы во втором и третьем триместре, а у 36 – постнатально. Структура выявляемости синдрома Дауна у плодов и новорожденных в данном исследовании приведена на рис. 1, откуда видно, что чувствительность диагностики синдрома Дауна у плода во время комбинированного пренатального скрининга за период 2012-2019 гг. составляет 88%. Ложноотрицательные случаи составляют 12% (69 случаев), из них 47,8% (33 случая) диагностировались пренатально (во втором и третьем триместре беременности), а у 52,2% (36 случаев) диагноз установлен постнатально.

При ультразвуковом исследовании во втором и третьем триместрах у 33 плодов были выявлены различные ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий плода, например: 24 случая гипоплазии носовых костей (рис. 2), порок сердца – АВ канал (n=4), тетрада Фалло (n=4), декстрапозиция аорты с ДМЖП (n=1), расщелина верхней губы и твердого неба (n=2), 5 случаев атрезии 12-перстной кишки (рис. 3), задержка внутриутробного развития (n=5), укорочение трубчатых костей (n=6), единственная артерия пуповины (n=2), преназальный отек (n=6), косолапость (n=2), 2 случая сандалевидной щели стопы (рис. 4), 4 случая пиелэктазии (рис. 5), вентрикуломегалия (n=3), клинодактилия (n=2).

Также следует отметить, что среди этих плодов зачастую не были выявлены комби-

ния с сохраненными изображениями и измерениями в I триместре.

Результаты.

По результатам комбинированного пренатального скрининга выявлено 1143 плодов с хромосомными аномалиями, из которых синдром Дауна был у 624 плодов (54,6%).

Из группы среднего и низкого риска (по результатам комбинированного пренатального скрининга первого триместра), во втором



Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. УЗИ плода.

Гипоплазия носовых костей и преназальный отек у плода (22 недели беременности).

Fig. 2. Fetal ultrasound.

Hypoplasia of nasal bones and prenasal edema of fetus (22nd gestational week).



Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. УЗИ плода.

Атрезия 12-перстной кишки у плода, симптом «двойного пузыря» (20 недель беременности).

Fig. 3. Fetal ultrasound.

Fetal duodenal atresia, sign of a "double-bubble" (20th gestational week).

нированные пороки и множественные ультразвуковые маркеры, в 9 случаях выявлены лишь «мягкие» ультразвуковые маркеры такие, как гипоплазия носовой кости, преназальный отек, единственная артерия пуповины, сандалевидная щель стопы. В 3 случаях диагностики в третьем триместре беременности были выявлены: поздняя задержка внутриутробного развития (n=1), асцит с отеком мягких тканей в сочетании с укорочением трубчатых костей (n=1), укорочение плечевой кости в сочетании с гипоплазией носа (n=1), что свидетельствует об отсутствии пороков развития плода и ультразвуковых маркеров, выявляемых на ранних сроках беременности.

Несмотря на то, что все новорожденные с синдромом Дауна родились с характерными фенотипическими признаками

втором триместре каждое хромосомное заболевание часто имеет свою характерную картину аномалий развития. Например, для синдрома Дауна характерны пороки сердца, атрезия 12-перстной кишки, гипоплазия носовой кости, увеличение толщины шейной складки, преназальный отек, гиперэхогенный кишечник, укорочение бедренной и плечевой кости, сандалевидная щель стопы и гипоплазия средней фаланги мизинца [10]. Определенные аномалии развития плода проявляются только во втором или третьем триместре беременности и, следовательно, не могут быть выявлены на сроке беременности 11-14 недель [6]. Именно эти плоды, с наличием хромосомной аномалии и отсутствием ультразвуковых маркеров I триместра, попадают в группы среднего и низкого риска по результату комбинированного пренаталь-



Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. УЗИ плода.

Сандалевидная щель стопы.

Fig. 4. Fetal ultrasound.

Sandal gap deformity of the foot.



Рис. 5 (Fig. 5)

Рис. 5. УЗИ плода.

Двусторонняя пиелоектазия (20-я неделя беременности).

Fig. 5. Fetal ultrasound.

Bilateral pyeloectasia (20th gestational week).

(плоский профиль, монголоидный разрез глазных щелей и т.д.) и были подтверждены кариотипированием, у подавляющей части (82%) не было каких-либо структурных аномалий, которые возможно было бы обнаружить путем ультразвукового исследования в пренатальном периоде. В 5 случаях у родившихся детей с синдромом Дауна были диагностированы ВПР, не поддающиеся 100% пренатальной ультразвуковой диагностике, такие, как атрезия ануса и пищевода со свищем, а также дефект межпредсердной перегородки. В оставшихся 2 случаях диагностированы минимальные дефекты межжелудочковой перегородки (рис. 6).

Обсуждение.

При ультразвуковом исследовании во

ного скрининга [5].

При проведении анализа европейских данных была предложена оценка пост-скрининговых рисков для синдрома Дауна, основанная на ультразвуковых маркерах во II триместре. В результате было выявлено, что при проведении систематического ультразвукового обследования во втором триместре и отсутствии пороков и маркеров хромосомных аномалий, риск наличия синдрома Дауна снижается в 7,7 раз, однако при выявлении, например, таких эхо-маркеров, как венрикуломегалия, увеличение толщины шейной складки или АППА (аберрантной правой подключичной артерии), риск возрастает в 3-4 раза, а при выявлении гипоплазии носовых костей риск

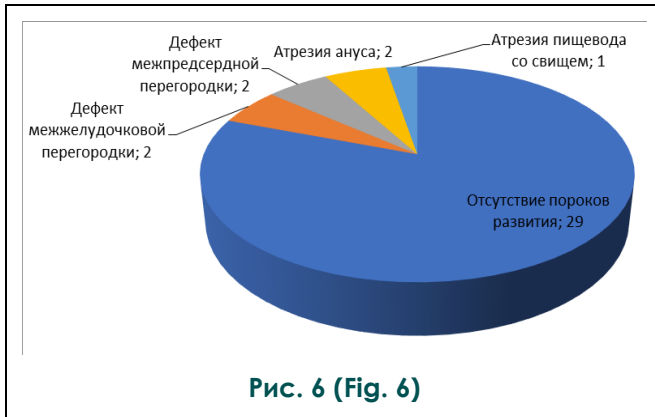


Рис. 6. Диаграмма.

Структура аномалий у новорожденных, у которых синдром Дауна был выявлен после рождения.

Fig. 6. Diagram.

The structure of birth defects in neonates in which Down's syndrome was diagnosed after birth.

возрастает в 6-7 раз [11].

В результате данного ретроспективного анализа всех случаев хромосомных аномалий, не выявленных в ходе комбинированного пренатального скрининга I триместра за период 18.01.2012 - 17.01.2019 гг., оказалось, что результат попадания беременных в группы среднего и низкого риска связан с отсутствием эхографических маркеров – 23 случая (33,3%), биохимических маркеров – 6 случаев (8,7%), одновременное отсутствие ультразвуковых и биохимических маркеров – 26 случаев (37,6%), несоблюдение врачами алгоритма диагностики FMF – в 14 случаях (20,3%).

Сравнивая полученные результаты с данными группы европейских ученых (Николаидес и др.), увидим, что у них при ретроспективном анализе хромосомных аномалий, выявленных анте- и постнатально из 332 диагностированных случаев анеуплоидии, 11 были выявлены после 20-й недели беременности. У всех 11 плодов по результатам скрининга 1 триместра индивидуальный риск был низкий, но так как у плодов были выявлены различные пороки в 20-24 недели (n=10) и задержка внутриутробного развития в 3 триместре (n=1), были показания к проведению амниоцентеза. Авторы указывают, что у данных плодов при помощи УЗИ были выявлены следующие аномалии: вентрикуломегалия (n=2), гипоплазия мозжечка (n=2), расщелина лица (n=3), микрогнатия (n=2), пороки сердца (n=8), повышение эхогенности почек (n=2), атрезия 12-перстной кишки (n=1), аплазия лучевой кости (n=1) и другие

пороки (n=5). В 10 случаях диагноз анеуплоидии был поставлен постнатально. Индивидуальный риск в первом триместре был низкий у 5 беременных и высоким – у остальных 5, но последние отказались от кариотипирования. Во втором триместре в 1 случае был выявлен дефект межжелудочковой перегородки, но в 9 случаях эхо-маркеры отсутствовали [6].

По результатам данного исследования, у всех плодов с синдромом Дауна группы среднего и низкого риска на первом пренатальном скрининге визуализировалась носовая кость, а во II и III триместрах отмечалась её гипоплазия. Учитывая данные ретроспективного анализа, следует отметить, что необходимо более тщательно подходить к оценке носовой кости в I триместре, обязательно оценивать четырехкамерный срез сердца и его ось. Однако, как и в случаях с измерением воротникового пространства у плода в I триместре, важно, чтобы те, кто выполняет обследование во 2 триместре получили соответствующую подготовку, а также предоставляли свои результаты регулярному аудиту [12].

В связи со всем вышеуказанным, контроль качества работы врачей ультразвуковой диагностики пренатальных центров, регулярный ретроспективный анализ всех ложноотрицательных случаев повышает эффективность диагностики синдрома Дауна пренатально. При этом существуют случаи синдрома Дауна (до 5%), которые по-прежнему не будут выявляться ни в I триместре, ни в более поздние сроки беременности, в связи с отсутствием ультразвуковых и биохимических маркеров.

Заключение.

Комбинированный пренатальный скрининг I триместра позволяет обнаружить до 90% всех случаев хромосомных аномалий у плода, а ультразвуковое исследование во втором и третьем триместрах, при соблюдении вышеуказанного алгоритма, позволяет выявить дополнительно до 5% ложноотрицательных случаев хромосомных аномалий.

Анализ полученных данных показал, что у 5% плодов с синдромом Дауна в группе среднего и низкого риска отсутствуют пороки развития, в связи с чем, не были выявлены ультразвуковые маркеры во втором и третьем триместре беременности.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Sonek J. First trimester ultrasonography in screening and detection of fetal anomalies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007; 145C (1): 45-61. DOI: 10.1002/ajmg.c.30120.
2. Sonek J, Croom C. Second trimester ultrasound markers of aneuploidy. 2014; 57 (1): 159-181. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000012.
3. Николаидес К, Михайлова А, Некрасова Е. Ультразвуковое Исследование В 11-13 +6 Недель Беременности, Пер. с англ. А.Михайлова, Е.Некрасовой. СПб: ИД Петрополис, 2007. 144 с.
4. Абусева А.В., Тухбатуллин М.Г., Вафина З.И., Токтарова О.А. Пренатальная диагностика хромосомных аномалий у плодов, вошедших в группу среднего и низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра по модулю FMF. *Практическая медицина.* 2014; 3 (79): 112-117.
5. Neocleous AC, Syngelaki A, Nicolaidis KH, Schizas CN. Two-stage approach for risk estimation of fetal trisomy 21 and other aneuploidies using computational intelligence systems. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51 (4): 503-508. DOI: 10.1002/uog.17558.
6. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaidis KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011; 31 (1): 90-102. DOI: 10.1002/pd.2642.
7. Vanlieferinghen S, Bernard JP, Salomon LJ et al. Retard de croissance intra-utérin du deuxième trimestre: malformations associées et syndromes sous-jacents. *Gynecol Obstet Fertil.* 2014; 42n(9): 567-571. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2014.07.002
8. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B. et al. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *Cochrane database Syst Rev.* 2017; 3: CD012599. DOI: 10.1002/14651858.CD012599.
9. Приказ Минздравсоцразвития №1687н от 27.12.11 «О медицинских критериях рождения форме документа о рождении и порядке его выдачи» (зарегистрировано в МР 15. 03. 1. №23490). Интернет ресурс: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rf-ot-27122011-n-1687n/> (дата обращения: 9 сентября 2020 г.).
10. Vičić A, Hafner T, Bekavac Vlatković I et al. Prenatal diagnosis of Down syndrome: A 13-year retrospective study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017; 56 (6): 731-5. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.10.004
11. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski P, Nicolaidis KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41 (3): 247-261. DOI: 10.1002/uog.12364.
12. Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011; 31 (1): 7-15. DOI: 10.1002/pd.2637.

References:

1. Sonek J. First trimester ultrasonography in screening and detection of fetal anomalies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007; 145C (1): 45-61. DOI: 10.1002/ajmg.c.30120.
2. Sonek J, Croom C. Second trimester ultrasound markers of aneuploidy. 2014; 57 (1): 159-181. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000012.
3. Nicolaidis K, Mikhaylova A, Nekrasova E. *Ultrasound Investigation at 11-13 +6 gestational weeks, Translation from English by A.Mikhaylova, E.Nekrasova. Saint-Petersburg: PETROPOLIS, 2007. 144 p. (in Russian).*
4. Abuseva A.V., Tuxhatullin M.G., Vafina Z.I., Toktarova O.A. Prenatal diagnostic of fetal chromosomal anomalies from the group of medium-low risk pregnant women in result of combined prenatal screening by modul of FMF. *Practical Medicine.* 2014; 3 (79): 112-117 (in Russian).
5. Neocleous AC, Syngelaki A, Nicolaidis KH, Schizas CN. Two-stage approach for risk estimation of fetal trisomy 21 and other aneuploidies using computational intelligence systems. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51 (4): 503-508. DOI: 10.1002/uog.17558.
6. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaidis KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011; 31 (1): 90-102. DOI: 10.1002/pd.2642.
7. Vanlieferinghen S, Bernard JP, Salomon LJ et al. Retard de croissance intra-utérin du deuxième trimestre: malformations associées et syndromes sous-jacents. *Gynecol Obstet Fertil.* 2014; 42 (9): 567-571. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2014.07.002
8. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B. et al. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *Cochrane database Syst Rev.* 2017; 3: CD012599. DOI: 10.1002/14651858.CD012599.
9. Order of the Ministry of Health and Social Development N 1687n from 27.12.11 "On Medical Criteria of Birth, Terms and Procedure of Issuing a Birth Certificate (registered from 15.03.1. №23490). Available at: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rf-ot-27122011-n-1687n/> (accessed 9 September 2020) (in Russian).
10. Vičić A, Hafner T, Bekavac Vlatković I et al. Prenatal diagnosis of Down syndrome: A 13-year retrospective study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017; 56 (6): 731-5. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.10.004
11. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski P, Nicolaidis KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41 (3): 247-261. DOI: 10.1002/uog.12364.
12. Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011; 31 (1): 7-15. DOI: 10.1002/pd.2637.