

Плацентарный мозаицизм и осложнения беременности

А.А. Сивик¹, <https://orcid.org/0000-0003-0221-5710>, svk.anastasia@gmail.com

Н.К. Тетрашвили², <https://orcid.org/0000-0002-9201-2281>, tetrauly@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Своевременная диагностика хромосомных анеуплоидий играет важную роль в определении правильной тактики ведения беременности. В данной статье изложены современные представления о вероятности возникновения акушерской патологии в зависимости от количества клеток, имеющих генетическую aberrацию, в частности в плаценте. К подобным акушерским осложнениям относят задержку роста плода, преждевременные роды, некоторые формы преэклампсии. В статье описаны методы пренатального обследования, позволяющие своевременно получить информацию о развитии плода и о прогнозе осложнений беременности, в частности, неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг как новый метод, имеющий свои преимущества и ограничения, основанный на анализе ДНК плацентарного происхождения, а также освещены другие новейшие методы диагностики, позволяющие получать более точную информацию о плацентарном мозаицизме и развитии патологии. Нами проанализированы публикации за последние 10 лет, посвященные факторам, ответственным за формирование плацентарного мозаицизма, методам пренатальной диагностики, необходимым для корректной постановки диагноза, и вероятности возникновения акушерской патологии в случае пролонгирования беременности, осложненной генетическими aberrациями. Исследования зарубежных авторов подтверждают прямую зависимость вероятности возникновения акушерской патологии от количества клеток, имеющих генетическую aberrацию. В соответствии с приведенными результатами исследований справедливо отметить, что плацентарная недостаточность может наблюдаться в любом случае генетической aberrации, особенно если в патологический процесс вовлечен большой объем клеток на раннем этапе дифференцировки. Кроме того, освещен вопрос о необходимости тщательной пренатальной диагностики с целью предупреждения развития патологии беременности, в том числе с помощью применения новейших технологий и минимизации использования инвазивных методов.

Ключевые слова: ограниченный плацентарный мозаицизм, анеуплоидия, трисомия, свободная фетальная ДНК, беременность, скрининг, неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг

Благодарности: исследование выполнено по теме 16-A21 госзадания «Разработка системы прогнозирования осложнений и исходов беременностей у женщин с привычным выкидышем».

Для цитирования: Сивик А.А., Тетрашвили Н.К. Плацентарный мозаицизм и осложнения беременности. *Медицинский совет.* 2021;(13):138–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-138-143>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Placental mosaicism and complications of pregnancy

Anastasia A. Sivik¹, <https://orcid.org/0000-0003-0221-5710>, svk.anastasia@gmail.com

Nana K. Tetruashvili², <https://orcid.org/0000-0002-9201-2281>, tetrauly@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Timely diagnosis of chromosomal aneuploidies plays an important role in determining the proper approach to the management of pregnancy. This article outlines the current ideas on the likelihood of occurrence of obstetric pathology, depending on the number of cells with genetic aberration, especially in the placenta. Such obstetric complications include fetal growth retardation, premature birth, and some forms of preeclampsia. The article describes the prenatal examination techniques, which help obtain timely information about the development of the fetus and predict pregnancy complications, more specifically, non-invasive prenatal DNA screening as a new technique with its advantages and limitations, based on the analysis of DNA of placental origin. It also highlights other latest diagnostic tools that allow to get more accurate information about placental mosaicism and the development of pathology.

We have reviewed publications over the past 10 years, which are devoted to the factors responsible for the formation of placental mosaicism, the prenatal diagnostic procedures required for an accurate diagnosis, and the likelihood of obstetric pathology in case of prolonged pregnancy complicated by genetic aberrations.

Foreign studies confirm the direct dependence of the likelihood of obstetric pathology on the number of cells with genetic aber-

ration. In accordance with the above study results, it would be only right to note that placental insufficiency can be observed in any case of genetic aberration, especially if a large volume of cells is involved in the pathological process at an early stage of differentiation. In addition, the article discusses the issue of need of thorough prenatal diagnosis to prevent the development of pregnancy pathology, including the use of the latest technologies and minimizing invasive methods.

Key words: confined placental mosaicism, aneuploidy, free fetal DNA, trisomy, pregnancy, screening, non-invasive prenatal DNA screening

Acknowledgments. The study was conducted on the topic of the State Assignment – *Development of a system for predicting pregnancy complications and outcomes in women with recurrent miscarriage*, topic 16-A21.

For citation: Sivik A.A., Tetrushvili N.K. Placental mosaicism and complications of pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):138–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-138-143>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Своевременная диагностика различных генетических патологий имеет важное значение в прогнозировании плацента-ассоциированных осложнений и в определении правильной тактики ведения беременности. В частности, представляется возможным прогнозировать задержку роста плода, вероятность возникновения преждевременных родов, антенатальную гибель, а также выраженную в разной степени плацентарную недостаточность в зависимости от детерминант и количества клеток, вовлеченных в патологический процесс.

В данной работе мы провели обзор публикаций, посвященных факторам, ответственным за формирование плацентарного мозаицизма, методам пренатальной диагностики, необходимых для корректной постановки диагноза, и вероятности возникновения акушерской патологии в случае пролонгирования беременности, осложненной генетическими aberrациями. В статье освещены исследования зарубежных авторов за последние 10 лет, а также основные нерешенные вопросы, касающиеся данной патологии.

В зависимости от количества и локализации аномальных клеток возможно определение прогноза беременности, родов, а также выбора правильной тактики диагностики, ведения и родоразрешения. Данная патология имеет большое значение в отношении здоровья не только плода, но и матери, поэтому заслуживает отдельного внимания в акушерской практике.

Эта тема требует более широкого изучения и диагностических возможностей, способных уменьшить риски патологии и предупредить их развитие. Необходимость тщательного подхода к выявлению хромосомных аномалий бесспорна и требует дальнейших исследований и систематизации уже полученных данных. Важно понимать, что минимизация инвазивных вмешательств в период пренатального развития и автоматизация методов диагностики позволят уменьшить риск осложнений беременности. Это, в свою очередь, предупредит возникновение акушерской патологии.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО МОЗАИЦИЗМА

Ограниченный плацентарный мозаицизм (Confined Placental Mosaicism – CPM) является одним из типов хромосомной патологии пренатального периода, характеризующийся тканеспецифичной локализацией. В зависимости от того, какие детерминанты эмбриогенеза затронуты, выделяют 3 типа CPM. В случае локализации хромосомной аномалии в цитотрофобласте, в экстраэмбриональной мезодерме или в обеих структурах одновременно при нормальном кариотипе плода говорят о I, II и III типе соответственно [1–5].

Большую роль в распределении аномальной клеточной линии играет стадия эмбриогенеза, на которой происходит либо нерасхождение хромосом, либо мутация, возникшая *de novo*, которые могут прогрессировать или корректироваться на более позднем этапе дифференцировки. Более высокий риск возникновения акушерской патологии при мейотической aberrации подтвержден рядом исследований, в то время как митотические ошибки, по мнению ряда авторов, оказывают менее существенное воздействие на течение беременности [6, 7].

СВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ С ПАТОЛОГИЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Было выявлено, что CPM I типа, как и CPM II типа в наименьшей степени связаны с нарушением развития эмбриона. Напротив, при CPM III типа период пренатального развития характеризуется менее благоприятным течением [8, 9].

J. Toutain et al. выявили, что беременности с CPM II и III типа заканчивались преждевременными родами до 37-й и 33-й недель [9] с массой тела новорожденных менее 10 и 3 процентилей соответственно [8, 10]. В других исследованиях показана роль CPM II и III типов при выкидышах, антенатальной гибели плода и синдроме задержки роста плода [11, 12]. В то же время в случаях CPM I и II типа значительных различий с кон-

трольной группой не наблюдалось [13], в отличие от СРМ III типа, достоверно связанного с реализацией акушерской патологии (преждевременные роды – 56%, $p < 0,001$; синдром задержки роста плода – 74%, $p < 0,001$; неблагоприятный перинатальный исход – 35%, $p < 0,01$) [9].

По статистике около 3–5% беременностей осложняются генетическими дефектами, ограниченными плацентой, плодом или носящими генерализованный характер [14]. Из всех возможных aberrаций чаще всего диагностируют анеуплоидии, из них наиболее распространенными являются трисомия по 13-й (синдром Патау), 18-й (синдром Эдвардса), 21-й (синдром Дауна) хромосомам и моносомия по X хромосоме (синдром Шерешевского – Тернера). Микродефекты встречаются гораздо реже, диагностируются во II, III триместрах беременности или после рождения и в большинстве случаев совместимы с жизнью [2, 5, 14].

Трисомии по 2-й, 8-й, 15-й, 16-й и 22-й хромосомам вызывают раннюю эмбриональную летальность, а по 1-й, 5-й, 6-й, 11-й и 19-й встречаются реже всех остальных даже в абортном материале, что свидетельствует об их большой морфогенетической значимости в онтогенезе. Количественные aberrации по 3-й, 4-й, 7-й, 9-й, 10-й, 12-й, 14-й, 17-й, 20-й хромосомам связаны с осложнениями беременности, поддающимися пролонгированию [1, 8, 15–17].

В диагностике генетической патологии наибольшее внимание уделяется распространенным трисомиям. Важнейшими показателями при скрининге хромосомных анеуплоидий (ХА) являются определение концентрации β -ХГЧ (бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека), РАРР-А (ассоциированного с беременностью протеина А плазмы) и толщины воротникового пространства [9, 12, 18]. Также отдельного внимания заслуживает возраст матери, коррелирующий с высокой вероятностью появления ХА. Так, например, риск любой хромосомной патологии плода у беременных женщин в возрасте 20 лет составляет 1 : 525, 30 лет – 1 : 384, 40 лет – 1 : 62 [14, 19–21].

Исследования зарубежных авторов подтверждают прямую зависимость вероятности возникновения акушерской патологии от количества клеток, имеющих генетическую aberrацию. Соответственно, было бы справедливо сказать, что плацентарная недостаточность может наблюдаться в любом случае генетической мутации, особенно если в патологический процесс вовлечен большой объем клеток на раннем этапе дифференцировки.

К наиболее изученным редким хромосомным аномалиям относят трисомию по 16-й хромосоме (Т16). Так, исследование, проведенное датскими авторами за период с 1990 по 2013 гг., показало, что в 68% случаев при плацентарном мозаицизме по 16-й хромосоме был отмечен неблагоприятный исход беременности: от ранних потерь беременности до антенатальной гибели плода и диагностированных антенатально пороков развития. В то же время 32% детей с плацентарным мозаицизмом

Т16 родились в срок, с нормальными массо-ростовыми показателями и здоровыми [14]. Одновременно с этим Т16 является наиболее показательной со стороны развития возможной акушерской патологии.

В последних исследованиях J. Toutain et al., F.R. Grati et al. предположили, что количество и локализация aberrантных клеток почти всегда определяют течение беременности, особенно если они обнаруживаются в образцах цитотрофобласта [8, 9]. Исключение составил случай рождения ребенка с процентилем массы тела более 90% (уровни аномальных клеток в цитотрофобласте и мезенхиме – 76 и 29% соответственно) [9].

В первом исследовании наблюдалась связь высокой концентрации клеток (40% и более в обеих детерминантах) с преэклампсией (8,3%), задержкой роста плода (16,7%), низкой массой тела (27,3%) и ранним гестационным сроком при рождении (22,2%).

В исследовании 2020 г. плацентарный мозаицизм Т16 был ассоциирован с задержкой роста плода менее 3 процентиля ($P = 0,007$) и преждевременными родами ($P = 0,029$). Для других трисомий подобной достоверной связи с осложнениями беременности выявить не удалось [8].

J. Grati et al. сделали акцент на сравнении полученных результатов с более ранними публикациями. Результаты упомянутого исследования 2020 г. и обзора 2006 г. дают возможность оценить разницу в течении беременности, осложненной плацентарным мозаицизмом: частота преждевременных родов 32 – против 37%, преэклампсии – 16 против 24%, пороков развития плода 20 – против 22%, в то время как нормальный исход наблюдался в 32 против 20% случаев [8, 22]. Также в данных исследованиях не в первый раз упоминается о высокой концентрации сз-ДНК (свободной эмбриональной дезоксирибонуклеиновой кислоты), уровня ХГЧ и низкой концентрации РАРР-А в качестве предвестников акушерской патологии. Эти факторы необходимо учитывать для выбора правильной тактики ведения и диагностики возможных осложнений любой беременности.

Если плацентарная недостаточность, задержка роста и преждевременные роды представляют угрозу в большей степени для плода, то внезапно возникающая отслойка плаценты и преэклампсия имеют решающее значение не только для плода/новорожденного, но и для матери. Несмотря на то что преэклампсия и отслойка плаценты могут развиваться внезапно, выявление плацентарного мозаицизма может служить предиктором столь грозных акушерских осложнений [23, 24].

Диагностика генетической патологии имеет значение не только в ведении осложненной беременности, но и в технологиях экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Многие работы в этой области подтверждают прямую зависимость неблагоприятных исходов от процентного соотношения aberrантных и эуплоидных клеток эмбриона [25–27]. Высокая доля последних подразумевает лучший прогноз, низкую вероятность возникновения акушерской патологии в дальнейшем и возможную регрессию пролиферации анеуплоидных клеток.

Согласно зарубежным протоколам мозаичными считают эмбрионы, доля аберрантных клеток которых составляет 20–80%. Безусловно, такая беременность нежелательна. Несмотря на это, иногда допускается имплантация эмбрионов с мозаикой 20–40% и более, что связано с полным отсутствием зуплоидного материала. При таких условиях пациентка должна быть предупреждена о возможной патологии или неблагоприятном исходе беременности [25, 26].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОГО МОЗАИЦИЗМА

Общепринятая в настоящее время система скрининга I триместра беременности (ультразвуковое исследование (УЗИ) и определение биохимических маркеров (β -ХГЧ, PAPP-A)) позволяет провести индивидуальный расчет рисков с помощью программы ASTRAIA. В случае выявления высокой вероятности хромосомных аномалий у плода пациентке рекомендуют инвазивную пренатальную диагностику. В настоящее время существует возможность проведения дополнительного скринингового метода – неинвазивного пренатального ДНК-скрининга (НИПС), особенно беременным, у которых проведение инвазивных методов диагностики сопряжено с высоким риском потери беременности [28–31].

Однако существуют некоторые ограничения ДНК-скрининга, игнорируя которые можно получить ложноположительные или ложноотрицательные результаты [30]. К ним относится индекс массы тела (ИМТ) матери более 30 кг/м²; переливание крови в анамнезе; случаи спонтанной редукции одного из плодов при многоплодной беременности; онкологические заболевания у матери; фракция ДНК плода в крови матери менее 4%. Как правило, уровень сэ-ДНК с 11 нед. беременности составляет более 4% общего объема и нарастает с увеличением гестационного срока. Его источником преимущественно являются клетки цитотрофобласта, подвергающиеся апоптозу [29, 30]. Однако, как было сказано ранее, их кариотип не всегда совпадает с кариотипом плода.

Одним из сложнейших в диагностическом плане и наименее изученным является ограниченный эмбриональный мозаицизм, возникший в результате митотической мутации на этапе дифференцировки, следующем после формирования эпи- и гипобласта. Так как неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг основан на использовании сэ-ДНК, поступающей в кровоток матери из клеток плаценты, нельзя исключать вероятность наличия мозаики самого плода при отрицательном результате НИПС [32].

При получении положительного результата НИПС (с применением полногеномного или таргетного подхода) или наличии патологии по результатам УЗИ пациентке назначается инвазивная процедура. В дальнейшем встает выбор цитогенетического и (или) молекулярно-генетического методов, точный и исчерпывающий результат которых позволил бы дать окончательное заключение и поставить верный диагноз.

Одним из самых распространенных способов обнаружения хромосомных анеуплоидий и делеций размером более 5 Mb (5 млн пар нуклеотидов) является кариотипирование. При этом генетический набор для исследования берется из культивируемых клеток после 7–14 суток. Связываясь с флуорохромом, хромосомы приобретают стабильную дифференциальную окраску и становятся доступными для исследования. Однако особенность метода состоит в том, что с его помощью нельзя выявлять микроделеции размером менее 5 Mb. Этот факт послужил импульсом к развитию молекулярно-генетических методов, отличающихся более высокой разрешающей способностью [2].

Основной альтернативой либо в качестве дополнения к кариотипированию выступают флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) и сравнительная геномная гибридизация (CGH). Данные методы исследования дают возможность определить анеуплоидии и микроделеции менее 5 Mb в течение 2–48 ч после взятия эмбрионального образца. Многочисленные данные свидетельствуют о почти 100%-й чувствительности и специфичности, но также и о высокой стоимости этих исследований, что часто является проблемой при назначении исследования в менее развитых странах [2, 33–35].

К наименее распространенным методам относят количественную флуоресцентную полимеразную цепную реакцию (QF-PCR), мультиплексную лигазную цепную реакцию (MLPA) и пренатальный VACs-on-Beads (VoBs). Они основаны на анализе молекул ДНК, связывании их со специфичными диагностическими фрагментами и таргетном исследовании наиболее распространенных анеуплоидий (13-й, 18-й, 21-й, X и Y хромосом) и микроделеций (синдромы Ди Джорджи, Вильямса – Бюрена, Прадера – Вилли, Ангельмана, Смита – Магениса, кошачьего крика (Лежена), Вольфа – Хиршхорна, Лангера – Гидиона, Миллера – Дикера). Данные методы проводятся в течение 1–3 дней, характеризуются высокой чувствительностью, специфичностью и большей доступностью с финансовой точки зрения в сравнении с FISH и CGH [2, 36–39].

Стоит заметить, ученые и исследователи добиваются минимизации инвазивных вмешательств в период пренатального развития, а также автоматизации методов диагностики, что, безусловно, уменьшит риск осложнений беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение важно отметить, что изучение плацентарного и плодового мозаицизма требует дальнейших исследований и систематизации полученных данных. Полноценная пренатальная диагностика позволит не только оценить состояние плода, но и прогнозировать акушерскую патологию при беременности, осложненной плацентарным мозаицизмом.



Поступила / Received 30.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.08.2021
Принята в печать / Accepted 16.08.2021

Список литературы / References

1. Лебедев И.Н., Назаренко С.А. Тканеспецифичный плацентарный мозаицизм по аутосомным трисомиям у спонтанных абортусов человека: механизмы формирования и фенотипические эффекты. 2001. *Генетика*. 2001;37(11):1459–1474. Режим доступа: http://medgenetics.ru/UserFile/File/Doc/Cytogen%20Doc/tissue_specific_mos.pdf.
2. Лебедев И.Н., Назаренко С.А. Tissue-Specific Placental Mosaicism for Autosomal Trisomies in Human Spontaneous Abortions: Mechanisms of Formation and Phenotypic Effects. 2001. *Genetika = Russian Journal of Genetics*. 2001;37(11):1459–1474. (In Russ.) Available at: http://medgenetics.ru/UserFile/File/Doc/Cytogen%20Doc/tissue_specific_mos.pdf.
3. Буяновская О.А., Глинкина Ж.И., Каретникова Н.А., Бахареv В.А. Молекулярно-генетические методы в пренатальной диагностике хромосомных аномалий. *Акушерство и гинекология*. 2012;(8–1):3–8. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Molekulyarno-geneticheskie-metody-v-prenatalnoi-diagnostike-hromosomnyh-anomalii.html>.
4. Буяновская О.А., Глинкина Ж.И., Каретникова Н.А., Бахареv В.А. Molecular Genetic Techniques for the Prenatal Diagnosis of Chromosome Abnormalities. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2012;(8–1):3–8. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Molekulyarno-geneticheskie-metody-v-prenatalnoi-diagnostike-hromosomnyh-anomalii.html>.
5. Kalousek D.K., Dill F.J. Chromosomal Mosaicism Confined to the Placenta in Human Conceptions. *Science*. 1983;221(4611):665–667. <https://doi.org/10.1126/science.6867735>.
6. Malvestiti F., Agrati C., Grimi B., Pompili E., Izzi C., Martinoni L. et al. Interpreting Mosaicism in Chorionic Villi: Results of a Monocentric Series of 1001 Mosaics in Chorionic Villi with Follow-Up Amniocentesis. *Prenat Diagn*. 2015;35(11):1117–1127. <https://doi.org/10.1002/pd.4656>.
7. Grati F.R., Malvestiti F., Branca L., Agrati C., Maggi F., Simoni G. Chromosomal Mosaicism in the Fetoplacental Unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;42:39–52. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.02.004>.
8. Wolstenholme J. Confined Placental Mosaicism for Trisomies 2, 3, 7, 8, 9, 16, and 22: Their Incidence, Likely Origins, and Mechanisms for Cell Lineage Compartmentalization. *Prenat Diagn*. 1996;16(6):511–524. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199606\)16:6<511::AID-PD904>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199606)16:6<511::AID-PD904>3.0.CO;2-8).
9. Robinson W.P., Barrett I.J., Bernard L., Telenius A., Bernasconi F., Wilson R.D. et al. Meiotic Origin of Trisomy in Confined Placental Mosaicism Is Correlated with Presence of Fetal Uniparental Disomy, High Levels of Trisomy in Trophoblast, and Increased Risk of Fetal Intrauterine Growth Restriction. *Am J Hum Genet*. 1997;60(4):917–927. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9106539/>.
10. Grati F.R., Ferreira J., Benn P., Izzi C., Verdi F., Vercellotti E. et al. Outcomes in Pregnancies with a Confined Placental Mosaicism and Implications for Prenatal Screening Using Cell-Free DNA. *Genet Med*. 2020;22(2):309–316. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0630-y>.
11. Toutain J., Goutte-Gattat D., Horovitz J., Saura R. Confined Placental Mosaicism Revisited: Impact on Pregnancy Characteristics and Outcome. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0195905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195905>.
12. Gaudineau A. Prevalence, Risk Factors, Maternal and Fetal Morbidity and Mortality of Intrauterine Growth Restriction and Small-for-Gestational Age. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013;42(8):895–910. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.013>.
13. Baffero G.M., Somigliana E., Crovetto F., Paffoni A., Persico N., Guernerri S. et al. Confined Placental Mosaicism at Chorionic Villous Sampling: Risk Factors and Pregnancy Outcome. *Prenat Diagn*. 2012;32(11):1102–1108. <https://doi.org/10.1002/pd.3965>.
14. Lund I.C.B., Becher N., Christensen R., Petersen O.B., Steffensen E.H., Vestergaard E.M., Vogel I. Prevalence of Mosaicism in Uncultured Chorionic Villus Samples after Chromosomal Microarray and Clinical Outcome in Pregnancies Affected by Confined Placental Mosaicism. *Prenat Diagn*. 2020;40(2):244–259. <https://doi.org/10.1002/pd.5584>.
15. Figueras F., Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86–98. <https://doi.org/10.1159/000357592>.
16. Grau Madsen S., Uldbjerg N., Sunde L., Becher N. Prognosis for Pregnancies with Trisomy 16 Confined to the Placenta: A Danish Cohort Study. *Prenat Diagn*. 2018;38(13):1103–1110. <https://doi.org/10.1002/pd.5370>.
17. Carlson L.M., Vora N.L. Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44(2):245–256. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.02.004>.
18. Pinar M.H., Gibbins K., He M., Kostadinov S., Silver R. Early Pregnancy Losses: Review of Nomenclature, Histopathology, and Possible Etiologies. *Fetal Pediatr Pathol*. 2018;37(3):191–209. <https://doi.org/10.1080/15513815.2018.1455775>.
19. Qi Y., Yang J., Hou Y., Guo F., Peng H., Wang D. et al. The Significance of Trisomy 7 Mosaicism in Noninvasive Prenatal Screening. *Hum Genomics*. 2019;13(1):18. <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0201-y>.
20. Soler A., Morales C., Mademont-Soler I., Margarit E., Borrell A., Borobio V. et al. Overview of Chromosome Abnormalities in First Trimester Miscarriages: A Series of 1,011 Consecutive Chorionic Villi Sample Karyotypes. *Cytogenet Genome Res*. 2017;152(2):81–89. <https://doi.org/10.1159/000477707>.
21. Smith G.C., Shah I., Crossley J.A., Aitken D.A., Pell J.P., Nelson S.M. et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Alpha-Fetoprotein and Prediction of Adverse Perinatal Outcome. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):161–166. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000191302.79560.d8>.
22. Ozawa N., Ogawa K., Sasaki A., Mitsui M., Wada S., Sago H. Maternal Age, History of Miscarriage, and Embryonic/Fetal Size Are Associated with Cytogenetic Results of Spontaneous Early Miscarriages. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):749–757. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01415-y>.
23. Hardy K., Hardy P.J., Jacobs P.A., Lewallen K., Hassold T.J. Temporal Changes in Chromosome Abnormalities in Human Spontaneous Abortions: Results of 40 Years of Analysis. *Am J Med Genet A*. 2016;170(10):2671–2680. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37795>.
24. Neiswanger K., Hohler P.M., Hively-Thomas L.B., McPherson E.W., Hogge W.A., Surti U. Variable Outcomes in Mosaic Trisomy 16: Five Case Reports and Literature Analysis. *Prenat Diagn*. 2006;26(5):454–461. <https://doi.org/10.1002/pd.1437>.
25. Downes K.L., Grant K.L., Shenassa E.D. Maternal, Labor, Delivery, and Perinatal Outcomes Associated with Placental Abruption: A Systematic Review. *Am J Perinatol*. 2017;34(10):935–957. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599149>.
26. Wright D., Wright A., Nicolaides K.H. The Competing Risk Approach for Prediction of Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):12.e7–23.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1247>.
27. Kushnir V.A., Darmon S.K., Barad D.H., Gleicher N. Degree of Mosaicism in Trophoctoderm Does Not Predict Pregnancy Potential: A Corrected Analysis of Pregnancy Outcomes Following Transfer of Mosaic Embryos. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):6. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0322-5>.
28. Munné S., Blazek J., Large M., Martínez-Ortiz P.A., Nisson H., Liu E. et al. Detailed Investigation into the Cytogenetic Constitution and Pregnancy Outcome of Replacing Mosaic Blastocysts Detected with the Use of High-Resolution Next-Generation Sequencing. *Fertil Steril*. 2017;108(1):62.e8–71.e8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.002>.
29. Johnson A., Wapner R.J. Mosaicism: Implications for Postnatal Outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1997;9(2):126–135. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9204235>.
30. Samura O., Sekizawa A., Suzumori N., Sasaki A., Wada S., Hamanoue H. et al. Current Status of Non-Invasive Prenatal Testing in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(8):1245e55. <https://doi.org/10.1111/jog.13373>.
31. Taylor-Phillips S., Freeman K., Geppert J., Agbebiyi A., Uthman O.A., Madan J. et al. Accuracy of Non-Invasive Prenatal Testing Using Cell-Free DNA for Detection of Down, Edwards and Patau Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*. 2016;6(1):e010002. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010002>.
32. Samura O., Okamoto A. Causes of Aberrant Non-Invasive Prenatal Testing for Aneuploidy: A Systematic Review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(1):16–20. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.11.003>.
33. Pös O., Budiš J., Szemes T. Recent Trends in Prenatal Genetic Screening and Testing. *F1000Res*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):764. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16837.1>.
34. Lebo R.V., Novak R.W., Wolfe K., Michelson M., Robinson H., Mancuso M.S. Discordant Circulating Fetal DNA and Subsequent Cytogenetics Reveal False Negative, Placental Mosaic, and Fetal Mosaic cfDNA Genotypes. *J Transl Med*. 2015;13:260. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0569-y>.
35. Massalska D., Zimowski J.G., Bijok J., Pawelec M., Czubak-Barlik M., Jakiel G., Roszkowski T. First Trimester Pregnancy Loss: Clinical Implications of Genetic Testing. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(1):23–29. <https://doi.org/10.1111/jog.13179>.
36. Hahnemann J.M., Vejerstev L.O. European Collaborative Research on Mosaicism in CVS (EUCROMIC) – Fetal and Extrafetal Cell Lineages in 192 Gestations with CVS Mosaicism Involving Single Autosomal Trisomy. *Am J Med Genet*. 1997;70(2):179–187. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19970516\)70:2%3C179::aid-ajmg15%3E3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19970516)70:2%3C179::aid-ajmg15%3E3.0.co;2-g).
37. Firth H., Hurst J. *Oxford Desk Reference: Clinical Genetics*. New York: Oxford; 2005. 752 p.
38. Levy B., Wapner R. Prenatal Diagnosis by Chromosomal Microarray Analysis. *Fertil Steril*. 2018;109(2):201–212. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.005>.
39. Vogel I., Petersen O.B., Christensen R., Hyett J., Lou S., Vestergaard E.M. Chromosomal Microarray as Primary Diagnostic Genomic Tool for Pregnancies at Increased Risk within a Population-Based Combined First-Trimester Screening Program. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(4):480–486. <https://doi.org/10.1002/uoq.17548>.
40. Wapner R.J., Martin C.L., Levy B., Ballif B.C., Eng C.M., Zachary J.M. et al. Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2175–2184. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1203382>.
41. Gu S., Jernegan M., Van den Veyver I.B., Peacock S., Smith J., Breman A. Chromosomal Microarray Analysis on Uncultured Chorionic Villus Sampling Can Be Complicated by Confined Placental Mosaicism for Aneuploidy and Microdeletions. *Prenat Diagn*. 2018;38(11):858–865. <https://doi.org/10.1002/pd.5342>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Тетруашвили Н.К., Сивик А.А.

Написание текста – Сивик А.А.

Обзор литературы – Сивик А.А., Тетруашвили Н.К.

Анализ материала – Тетруашвили Н.К.

Редактирование – Тетруашвили Н.К.

Contribution of authors:

Concept of the article – Anastasia A. Sivik, Nana K. Tetrushvili

Text development – Anastasia A. Sivik

Literature review – Anastasia A. Sivik, Nana K. Tetrushvili

Material analysis – Nana K. Tetrushvili

Editing – Nana K. Tetrushvili

Информация об авторах:

Сивик Анастасия Александровна, студентка 6-го курса лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; svk.anastasia@gmail.com

Тетруашвили Нана Картлосовна, д.м.н., доцент, заведующая вторым акушерским отделением патологии беременности, заместитель директора Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; tetrauly@mail.ru

Information about the authors:

Anastasia A. Sivik, 6th Year Student of the Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; svk.anastasia@gmail.com

Nana K. Tetrushvili, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Second Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Deputy Director of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; tetrauly@mail.ru