

М.Т. Капланова¹, А.М. Галактионова¹, Е.Е. Баранова^{1, 2},
О.В. Сагайдак¹, М.С. Беленикин¹, А.Г. Денисов^{3, 4}



¹ ООО «Эвоген», Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

³ Департамент здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа, Салехард, Российская Федерация

⁴ Салехардская окружная клиническая больница, Салехард, Российская Федерация

Оценка медико-экономической эффективности внедрения неинвазивного пренатального теста: международный опыт

Неинвазивное пренатальное тестирование (НИПТ) — это молекулярно-генетическое исследование, основанное на анализе внеклеточной фетоплацентарной ДНК в крови матери и позволяющее оценить риск хромосомных аномалий плода. В настоящее время НИПТ достаточно широко распространено во всем мире, неоднократно доказана его клиническая эффективность — высокая чувствительность и специфичность. Вместе с тем для принятия решения о включении НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики, проводимой за счет государственных средств, важна его экономическая эффективность, которую необходимо оценивать отдельно для каждой страны или территории ввиду различной стоимости и различных моделей включения. В данной статье представлены подходы некоторых стран к оценке медико-экономической эффективности проведения НИПТ.

Ключевые слова: неинвазивное пренатальное тестирование, пренатальная диагностика, инвазивная пренатальная диагностика, хромосомные аномалии, экономическая эффективность

Для цитирования: Капланова М.Т., Галактионова А.М., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В., Беленикин М.С., Денисов А.Г. Оценка медико-экономической эффективности внедрения неинвазивного пренатального теста: международный опыт. *Вестник РАМН.* 2022;77(4):276–284. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2006>

276

Введение

В настоящее время традиционным алгоритмом пренатальной диагностики хромосомных аномалий (ХА) плода во многих странах является ультразвуковое исследование первого и второго триместров беременности в сочетании с измерением концентрации материнских сывороточных маркеров и дальнейшим программным расчетом комбинированного риска хромосомной патологии у плода [1]. В традиционном скрининге для расчета риска ХА плода используются косвенные показатели, что приводит к большому количеству (5% случаев) ложноположительных результатов (ЛПР) и подвергает беременную женщину и плод необоснованному риску, связанному

с необходимостью проведения инвазивной пренатальной диагностики (ИПД). В 1–2% случаев ИПД осложняется прерыванием беременности [2]. Кроме того, возможно получение ложноотрицательных результатов — недиагностированных случаев ХА плода.

С 2011 г. в пренатальной диагностике с целью определения риска хромосомной патологии плода помимо традиционного скрининга стал применяться еще один метод — неинвазивное пренатальное тестирование (НИПТ). НИПТ — высокоточный скрининговый метод, основанный на выделении внеклеточной фетоплацентарной ДНК (вфДНК) из крови матери. Преимуществами НИПТ по сравнению с традиционным скринингом являются не только его более высокая чувствительность и специ-

М.Т. Kaplanova¹, А.М. Galaktionova¹, Е.Е. Baranova^{1, 2}, О.В. Sagaydak¹, М.С. Belenikin¹, А.Г. Denisov^{3, 4}

¹ LLC “Evogen”, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ Health Department of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Salekhard, Russian Federation

⁴ Salekhard District Clinical Hospital, Salekhard, Russian Federation

Non-Invasive Prenatal Testing: the International Experience of Medical and Economic NIPT Efficiency Evaluation

Non-invasive prenatal testing (NIPT) is a molecular genetic method of cell-free fetal DNA fetal chromosomal abnormalities risks assessing. Currently, NIPT is quite widespread throughout the world, and its clinical efficacy — high sensitivity and specificity — has been repeatedly proven. At the same time, the decision to include NIPT in the algorithm of prenatal diagnostics carried out with public funds depends on its cost-effectiveness, which should be assessed separately for each country or territory due to different costs and different models of inclusion. This article presents the different countries approaches to the assessment of the medical and economic efficiency of NIPT.

Keywords: noninvasive prenatal testing, prenatal diagnosis, invasive prenatal diagnosis, chromosomal abnormalities, cost effectiveness analysis

For citation: Kaplanova MT, Galaktionova AM, Baranova EE, Sagaydak OV, Belenikin MS, Denisov AG. Non-Invasive Prenatal Testing: the International Experience of Medical and Economic NIPT Efficiency Evaluation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(4):276–284. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2006>

фичность, но и возможность определять риск анеуплоидий половых и других хромосом, а также некоторых микрохромосомных нарушений [3, 4]. Несмотря на высокую точность, НИПТ — скрининговый тест, и существует вероятность как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. При выявлении высокого риска ХА плода по результатам исследования требуется подтверждение посредством цитогенетического и молекулярно-цитогенетического методов анализа материала, полученного в результате инвазивной пренатальной диагностики. Подтверждение ХА плода по результатам цитогенетического и молекулярно-цитогенетического исследований является основанием для проведения прели перинатального консилиума и принятия семьей репродуктивного решения.

В настоящее время активно обсуждается вопрос о наиболее эффективной модели внедрения НИПТ в структуру пренатальной диагностики как с клинической, так и с экономической точек зрения.

Мировой опыт внедрения НИПТ и оценка экономической эффективности используемых моделей

В настоящее время НИПТ широко распространен и используется в мировой пренатальной клинической практике. В одних странах (Бельгия, Нидерланды) НИПТ уже включен в алгоритм пренатальной диагностики и финансируется за счет средств государства [5], в других (Германия, Австрия, Польша) тестирование проводится на коммерческой основе за счет собственных средств женщины. Есть также страны (Италия, Испания), где НИПТ частично финансируется государством, а частично оплачивается самими обследуемыми.

Экономическая эффективность внедренных моделей в настоящее время опубликована по данным Австралии, Италии, Бельгии, Канады, Нидерландов, Китая и России.

Австралия

В Австралии для оценки экономической и социальной эффективности внедрения НИПТ А.С. Ayres et al. [6] провели сравнение традиционного пренатального скрининга и следующих моделей внедрения НИПТ:

1) проведение НИПТ в качестве теста первой линии (вместо комбинированного пренатального скрининга I триместра) всем беременным женщинам вне зависимости от возраста и/или группы риска по результатам пренатального скрининга;

2) проведение НИПТ в качестве теста второй линии беременным женщинам группы высокого риска (1:300 и выше) по результатам пренатального скрининга и выполнение ИПД в случае высокого риска ХА по НИПТ;

3) проведение НИПТ в качестве теста первой линии (вместо комбинированного пренатального скрининга I триместра) беременным женщинам от 35 до 39 лет либо старше 40 лет.

Сравнение проводилось с традиционным алгоритмом пренатальной диагностики в стране, в рамках которого всем женщинам, у которых по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра (анализ данных УЗИ, биохимический анализ крови, возраст и анамнестические данные) определен риск 1:300 и выше, проводилась ИПД.

В рамках оценки экономической эффективности учитывалось определение риска наличия только трисомии 21-й хромосомы (синдром Дауна), рассматривались исключительно одноплодные беременности и учитывались только прямые затраты. Итоговая стоимость каждой стратегии для государства, а также число выявленных случаев трисомии 21-й хромосомы и потерь, связанных с проведенной ИПД, представлены в табл. 1.

Проанализировав экономические затраты на каждую из разработанных стратегий, исследователи пришли к следующим выводам:

- применение НИПТ в качестве теста первой линии наиболее экономически выгодно в группе беременных женщин старше 40 лет, чем в группе от 35 до 39 лет;
- применение НИПТ в качестве теста второй линии экономически выгоднее традиционного пренатального скрининга, однако менее эффективно для выявления трисомии 21-й хромосомы (на 0,6%, или на 3 случая, меньше выявленных трисомий 21-й хромосомы);
- при оценке всех рассматриваемых моделей внедрения НИПТ наибольшую экономическую эффективность исходя из прямых затрат демонстрирует применение НИПТ в качестве теста второй линии у беременных женщин группы высокого риска (1:300 и выше);

Таблица 1. Показатели медико-экономической эффективности в исследовании А.С. Ayres et al. [6] для различных моделей пренатальной диагностики (Австралия, 2014)

Модель пренатальной диагностики	Число выявленных случаев трисомии 21-й хромосомы	Число случаев прерывания беременности в результате ИПД	Стоимость выявленного случая ХА (трисомия 21-й хромосомы), тыс. долл.	Итоговая стоимость, млн долл.
1. НИПТ — тест первой линии	657	11	263,9	173,4
2. НИПТ — тест второй линии в группе высокого риска (1:300 и выше)	531	5	71,2	37,8
3. НИПТ — тест первой линии для беременных женщин от 35 до 39 лет	610	7	113,0	68,9
4. НИПТ — тест первой линии для беременных женщин старше 40 лет	590	6	73,4	43,3
5. Традиционный пренатальный скрининг	534	101	72,5	38,7

- внедрение НИПТ в качестве теста первой линии, т.е. замещение традиционного пренатального скрининга, авторы считают целесообразным не для всей популяции, а для беременных женщин от 35 до 39 лет и/или 40 лет и старше.

На данный момент стоимость НИПТ в Австралии слишком высока, и это одна из причин, по которым не представляется возможным заменить стандартный пренатальный скрининг. Однако в разрезе диагностики синдрома Дауна НИПТ может быть достаточно эффективным в определенной когорте беременных женщин. В настоящее время, согласно рекомендациям The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), беременные женщины могут пройти НИПТ за собственные средства начиная с 10-й нед беременности [6].

Италия

Национальная служба здравоохранения Италии (The Italian national health service, NHS) для оценки медико-экономической эффективности внедрения НИПТ сравнивала проведение НИПТ беременным женщинам из группы риска 1:1000 и выше, включая группу высокого риска, по результатам пренатального скрининга (в качестве теста второй линии) с традиционным алгоритмом пренатального скрининга в стране — проведение УЗИ и биохимического анализа крови в I–II триместрах беременности, по результатам которого в случае риска 1:300 и выше в I триместре и 1:250 и выше во II триместре проводится ИПД.

В рамках оценки экономической эффективности учитывались определение высокого риска трисомии 21-, 18-, 13-й хромосом (синдромы Дауна, Эдвардса, Патау соответственно) и прямые затраты.

В ходе исследования специалисты установили, что применение НИПТ в качестве теста второй линии приводит:

- к снижению частоты ЛПР диагностики ХА плода и уменьшению количества ИПД на 72% (с 102 354 до 28 928 исследований);
- сокращению количества случаев самопроизвольного прерывания беременности вследствие ИПД в 3 раза (с 519 до 152);
- увеличению частоты детекции хромосомных патологий на 2,6%.

Внедрение НИПТ для беременных женщин группы риска 1:1000 и выше, включая группу высокого риска, по результатам пренатального скрининга является экономически выгодным для NHS — общие краткосрочные затраты на обследование возможно сократить на 19 млн евро, дополнительная экономия в каждом случае составит 40,49 евро [7].

В настоящее время НИПТ за счет средств государства доступен женщинам только в четырех регионах Италии:

в Тоскане и Базиликато возможно частичное возмещение стоимости НИПТ, а в Больцано и Эмилии-Романье НИПТ полностью оплачивается государством [8].

Бельгия

В июле 2017 г. НИПТ был внедрен в систему пренатальной диагностики Бельгии в качестве теста первой линии, стоимость исследования полностью возмещается государством. E. Kostenko et al. [9] в своем исследовании провели анализ экономической эффективности внедрения НИПТ в Бельгии с целью выявления рисков трисомий 21-, 18- и 13-й хромосом для экстраполирования полученных результатов на общую популяцию. Исследование включало сравнение модели внедрения НИПТ в качестве теста первой линии, в рамках которой ИПД проводилось при выявлении высокого риска ХА по НИПТ, с традиционным пренатальным скринингом (комбинированный пренатальный скрининг I триместра и скрининг II триместра) с проведением ИПД беременным женщинам с индивидуальным риском развития ХА плода 1:300 и выше.

В рамках оценки экономической эффективности учитывались определение риска наличия трисомии 21-, 18-, 13-й хромосом (синдромы Дауна, Эдвардса, Патау соответственно) и прямые затраты. Затраты на один выявленный случай для каждой рассматриваемой модели представлены в табл. 2.

Таким образом, затраты на один выявленный случай ХА при проведении НИПТ в качестве теста первой линии и традиционного пренатального скрининга практически одинаковы. При этом клинически НИПТ значительно более эффективен.

Модель с замещением традиционного пренатального скрининга НИПТ продемонстрировала:

- сокращение числа ИПД на 92,8%;
- уменьшение числа пропущенных случаев трисомий на 93,5% (с 77 до 5 случаев);
- увеличение частоты выявляемости ХА плода на 18% (с 81 до 99%);
- снижение риска осложнений, ассоциированных с ИПД, на 90,8%.

Авторы исследования оценивали прямые затраты на пренатальный скрининг и диагностику ХА плода без оценки косвенных затрат, связанных с рождением ребенка с ХА. Предполагается, что включение в оценку косвенных затрат повысит экономическую эффективность внедрения НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики в качестве теста первой линии.

В данном исследовании стоимость НИПТ составила 260 евро (фактическая стоимость для Национальной службы здравоохранения Бельгии), что дешевле, чем в других опубликованных исследованиях [9]. Учитывая сопоставимые прямые затраты обеих моделей пренатальной диагностики, а также более высокую клиническую

Таблица 2. Показатели экономической эффективности в исследовании E. Kostenko et al. [9] для различных моделей пренатальной диагностики (Бельгия, 2019)

Модель пренатальной диагностики	Стоимость выявленного случая трисомии, тыс. евро	
	21-й хромосомы	21-, 18-, 13-й хромосом
1. Традиционный пренатальный скрининг	90,8	63,0
2. НИПТ — тест первой линии	93,4	66,6
3. Разница стоимости между сравниваемыми моделями скрининга	2,6	3,6

эффективность НИПТ, в Бельгии НИПТ внедрен в алгоритм пренатальной диагностики в качестве теста первой линии.

Канада

В трех провинциях Канады — Онтарио, Британской Колумбии и Квебеке — рассматриваются разные стратегии внедрения НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики и подходы к оценке экономической эффективности.

Онтарио. В Онтарио НИПТ внедрен в алгоритм пренатальной диагностики и финансируется за счет средств государства с 2016 г. Беременным женщинам старше 40 лет и/или имеющим в анамнезе беременности с ХА плода предлагается проведение НИПТ в качестве теста первой линии, вместо традиционного пренатального скрининга для остальных беременных женщин НИПТ предлагается в качестве теста второй линии, если получен высокий риск ХА плода по результатам традиционного пренатального скрининга (1:350 и выше по результатам скрининга I триместра и 1:200 и выше по результатам скрининга II триместра) или если выявлены врожденные пороки плода при ультразвуковом исследовании [10].

Целью исследования X. Xie et al. [11] являлась оценка экономической целесообразности внедрения НИПТ в качестве теста первой линии для беременных женщин моложе 40 лет, не имеющих в анамнезе беременностей с ХА плода. Авторы рассматривали возможность расширения существующей программы НИПТ за счет государства.

В рамках оценки экономической эффективности учитывалось определение риска трисомий 21-, 18- и 13-й хромосом, дополнительно рассматривались анеуплоидии половых хромосом и микроделеционные синдромы (в частности, синдром делеции 22q11.2 — синдром Ди Джорджи) и учитывались только прямые затраты.

В исследовании анализировались следующие модели внедрения НИПТ:

- проведение НИПТ в качестве теста второй линии беременным женщинам группы риска 1:300 и выше по результатам традиционного алгоритма пренатального скрининга;
- проведение НИПТ в качестве теста первой линии вне зависимости от возраста и/или группы риска по результатам пренатального скрининга (принимали участие беременные женщины моложе 40 лет, не имеющие в анамнезе беременностей с ХА плода).

Сравнение проводилось с традиционным алгоритмом пренатальной диагностики в стране, в рамках которого всем беременным женщинам, у которых по результатам пренатального скрининга I триместра определен риск

1:350 и выше и по результатам скрининга II триместра определен риск 1:200 и выше, проводилась ИПД.

Сравнение числа выявленных ХА плода и суммарные затраты на каждую проанализированную стратегию представлены в табл. 3.

Таким образом, при анализе эффективности внедрения НИПТ в Онтарио авторы исследования пришли к следующим выводам:

- применение НИПТ в качестве теста первой линии достаточно дорого и не одобрено в странах с высоким уровнем дохода, в том числе в Канаде, несмотря на высокий уровень выявляемости ХА плода;
- применение НИПТ в качестве теста второй линии — наиболее эффективный алгоритм по сравнению с традиционным пренатальным скринингом за счет увеличения числа выявленных ХА и сокращения числа ИПД, а также наиболее экономически выгодный алгоритм из всех моделей;
- применение НИПТ с целью определения риска анеуплоидий половых хромосом и микрохромосомных нарушений, в частности синдром делеции 22q11.2, на данный момент недостаточно изучено, поэтому получаемые в ходе исследования результаты должны подвергаться более детальному анализу [11].

Британская Колумбия. С 2016 г. финансирование НИПТ одобрено Министерством здравоохранения Британской Колумбии для женщин, которые получили риск ХА плода 1:200 и выше или риск трисомии 21-й хромосомы 1:300 и выше по результатам традиционного пренатального скрининга или в анамнезе которых была беременность с диагнозом трисомии 21-, 18- или 13-й хромосом. Возмещаются расходы только для анализа риска трисомий 21-, 18-, 13-й хромосом и анеуплоидий половых хромосом, исследование других ХА женщина может проводить за собственные средства.

В рамках оценки экономической эффективности W. Zhang et al. [12] учитывали определение риска трисомии 21-й хромосомы, рассматривались только одноплодные беременности, прямые и косвенные затраты.

Авторы сравнивали традиционный пренатальный скрининг с внедрением НИПТ в качестве теста первой линии вместо пренатального скрининга I триместра или с внедрением НИПТ в качестве теста второй линии после определения высокого риска трисомии 21-й хромосомы по результатам традиционного пренатального скрининга.

В табл. 4 представлены количество выявленных случаев трисомии 21-й хромосомы в результате каждой стратегии пренатального скрининга, а также затраты государства на каждый случай ХА плода и косвенные затраты.

В результате проведенного анализа авторы установили, что при текущей цене на НИПТ (в среднем 490 долл.)

Таблица 3. Показатели медико-экономической эффективности в исследовании X. Xie et al. [11] для различных моделей пренатальной диагностики в Онтарио (Канада, 2020)

Модель пренатальной диагностики	Число выявленных				Стоимость	
	трисомий 21	трисомий 18	трисомий 13	всех ХА плода	одного выявленного случая ХА, тыс. канад. долл.	стратегии, млн канад. долл.
1. Традиционный пренатальный скрининг	122	34	13	158	174,4	27,6
2. НИПТ — тест первой линии	191	62	15	269	222,0	59,7
3. НИПТ — тест второй линии	147	41	0	188	142,0	26,7

Таблица 4. Показатели медико-экономической эффективности в исследовании W. Zhang et al. [12] для различных моделей пренатальной диагностики в Британской Колумбии (Канада, 2019)

Модель пренатальной диагностики	Число выявленных трисомий 21-й хромосомы	Стоимость одного выявленного случая трисомии 21-й хромосомы, тыс. долл.	Косвенные затраты, млн долл.
1. Традиционный пренатальный скрининг	74	67,4	16,6
2. НИПТ — тест первой линии	117	124,1	23,1
3. НИПТ — тест второй линии	108	47,2	14,3

в Британской Колумбии наиболее экономически эффективно внедрение НИПТ в качестве теста второй линии; НИПТ в качестве теста первой линии может быть экономически эффективным, только когда стоимость исследования достигнет уровня 200 долл. США или ниже [12].

Квебек. Министерство здравоохранения и социальных служб Квебека сопоставило эффективность существующего алгоритма пренатальной диагностики синдрома Дауна и алгоритма с внедрением НИПТ в качестве теста второй линии для беременных женщин, попавших в группу риска 1:300 и выше по результатам традиционного пренатального скрининга. В рамках оценки экономической эффективности рассматривались только одноплодные беременности, учитывались определение риска трисомии 21-й хромосомы и прямые затраты.

Внедрение НИПТ в качестве теста второй линии снижало затраты на 1,6%, или на 80 432 долл., по сравнению с существующим подходом скрининга беременных женщин. Такой результат объясняется более высокими ценами на ИПД (в среднем 864 канад. долл. за процедуру амниоцентеза против 795 канад. долл. за НИПТ).

Включение НИПТ в существующую систему пренатальной диагностики Квебека с экономической точки зрения возможно в качестве дополнения к существующему пренатальному скринингу для беременных женщин, которым показано проведение ИПД. На данный момент НИПТ в Квебеке доступен беременным женщинам только на коммерческой основе [13].

Нидерланды

В апреле 2014 г. Правительство Нидерландов одобрило запуск пилотного проекта по внедрению НИПТ в систему пренатальной диагностики (Trial by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing, TRIDENT). Первая часть проекта (TRIDENT-1) предусматривала проведение НИПТ у беременных женщин, которым по результатам пренатального скрининга была рекомендована ИПД [14].

С 2017 г. реализуется вторая часть этого проекта (TRIDENT-2), в рамках которой НИПТ применяется в качестве теста первой линии вне зависимости от группы риска по результатам пренатального скрининга. Критерии, исключающие участие в исследовании, — синдром исчезающего плода, дихориальная двойня и УЗ-маркеры ХА плода, в том числе ТВП более 3,5 мм. Несмотря на уже

внедренный НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики в качестве теста первой линии, TRIDENT-2 будет завершен лишь в 2023 г., поэтому оценка экономической эффективности по-прежнему актуальна.

В рамках оценки экономической эффективности L. Beulen et al. [15] учитывали определение риска трисомии 21-й хромосомы и только прямые затраты.

В проведенном исследовании авторы рассматривали две модели внедрения НИПТ в пренатальную диагностику:

1) проведение НИПТ в качестве теста первой линии вне зависимости от возраста женщины и/или группы риска по результатам пренатального скрининга;

2) проведение НИПТ в качестве теста второй линии беременным женщинам группы высокого риска по результатам пренатального скрининга (1:200 и выше) и/или с наличием в анамнезе ХА плода.

Сравнение клинической и экономической эффективности моделей проводилось с традиционным алгоритмом пренатальной диагностики (комбинированный скрининг I триместра с проведением ИПД беременным женщинам с индивидуальным риском развития ХА плода 1:200 и выше, УЗИ-скрининг второго триместра).

Стоимость затрат на один диагностированный случай трисомии 21-й хромосомы при помощи каждой стратегии пренатальной диагностики, а также доля увеличения затрат на пренатальный скрининг в сравнении с традиционным представлены в табл. 5.

В ходе исследования сделаны следующие выводы:

- традиционный пренатальный скрининг является самой дешевой из проанализированных моделей, но эффективность его низкая;
- внедрение НИПТ в качестве теста первой линии — наиболее клинически эффективная модель, позволяющая увеличить выявляемость ХА плода на 54% (с 46,8 до 72,0%) и снизить риска осложнений после ИПД на 62% (с 0,0168 до 0,0064%) на одну беременность;
- затраты на программу пренатального скрининга при внедрении НИПТ в качестве теста первой линии возрастут на 157% по сравнению с традиционным пренатальным скринингом;
- внедрение НИПТ в качестве теста второй линии также клинически эффективно, но эффективность ниже, чем при внедрении в качестве теста первой ли-

Таблица 5. Показатели экономической эффективности в исследовании L. Beulen et al. [15] для различных моделей пренатальной диагностики (Нидерланды, 2014)

Модель пренатальной диагностики	Стоимость диагностики одного случая трисомии 21-й хромосомы, тыс. евро	Увеличение затрат на пренатальный скрининг, %
1. Традиционный пренатальный скрининг	257,1	—
2. НИПТ — тест первой линии	660,9	157,0
3. НИПТ — тест второй линии	311,7	21,0

Таблица 6. Показатели медико-экономической эффективности в исследовании Sh. Wang et al. [16] для различных моделей пренатальной диагностики (Китай, 2020)

Модель пренатальной диагностики	Число трисомий 21-й хромосомы		Стоимость диагностики одного случая трисомии 21-й хромосомы, тыс. долл.
	выявленных	пропущенных	
1. НИПТ — тест первой линии вне зависимости от возраста и/или группы риска	2315	12	142,5
2. НИПТ — тест второй линии: группа А (риск \geq 1:300)	1921	312	67,7
3. НИПТ — тест второй линии: группа Б (риск \geq 1:1000)	2199	100	67,3
4. ИПД для женщин старше 40 лет (группа А)	2146	150	51,3
5. НИПТ — тест первой линии для беременных женщин от 35 до 39 лет (группа Б)	2276	50	65,9

нии — увеличилась выявляемость ХА на 36% (с 46,8 до 63,5%), снизился риск осложнений после ИПД на 44% (с 0,0168 до 0,0094%) на одну беременность;

- затраты на программу пренатального скрининга при внедрении НИПТ в качестве теста второй линии возрастут на 21% по сравнению с традиционным пренатальным скринингом.

Внедрение НИПТ в качестве теста второй линии выбрано авторами как наиболее оптимальный вариант [15].

Окончательные выводы пока не доступны, так как исследование TRIDENT-2 еще не завершено.

Китай

В Китае на коммерческой основе НИПТ доступен с 2011 г. В 2016 г. проведение НИПТ рекомендовалось в качестве теста второй линии беременным женщинам в группе промежуточного риска (1:101–1:1000). С 2018 г. предложены новые рекомендации — применение НИПТ в качестве теста первой линии беременным женщинам в возрасте от 35 до 39 лет, в случае возраста старше 40 лет рекомендуется ИПД.

Учитывая увеличение доли возрастных беременных женщин и снижение цены на НИПТ, Sh. Wang et al. [16] предположили преимущества модели внедрения НИПТ в группе возрастных беременных.

В рамках оценки экономической эффективности учитывались определение риска трисомии 21-й хромосомы, а также прямые и косвенные затраты.

Sh. Wang et al. [16] сравнивали следующие модели пренатальной диагностики:

- внедрение НИПТ в качестве теста первой линии вне зависимости от возраста женщины и/или группы риска по результатам пренатального скрининга;
- внедрение НИПТ в качестве теста второй линии — проведение теста беременным женщинам, попавшим по результатам традиционного пренатального скрининга (тройной тест — определение уровня АФП, бета-ХГЧ и свободного эстриола) в следующие группы: группа А — риск \geq 1:300, группа Б — \geq 1:1000;

- проведение ИПД беременным женщинам старше 40 лет;
- внедрение НИПТ в качестве теста первой линии беременным женщинам от 35 до 39 лет.

В табл. 6 представлены количество выявленных случаев трисомии 21-й хромосомы, число пропущенных при каждой модели пренатальной диагностики случаев трисомии 21-й хромосомы и стоимость диагностики одной ХА (трисомии 21-й хромосомы), а также коэффициент «выгоды/затраты» (BCR) для каждой модели пренатальной диагностики.

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- применение НИПТ в качестве теста первой линии всем беременным женщинам показало максимальную выявляемость риска трисомии 21-й хромосомы, но стоимость стратегии оказалась самой высокой;
- в случае увеличения доли беременных женщин старше 35 лет до 15% становится целесообразной модель пренатальной диагностики с проведением ИПД беременным женщинам старше 40 лет и НИПТ в качестве теста второй линии для беременных женщин от 35 до 39 лет;
- применение НИПТ в качестве теста второй линии беременным женщинам по результатам традиционного пренатального скрининга с риском \geq 1:300 является наиболее экономически эффективной стратегией, продемонстрировавшей сокращение числа ИПД. Количество ИПД для каждой модели пренатальной диагностики представлено в табл. 7.

Определение выбора оптимальной модели внедрения НИПТ в систему пренатальной диагностики в Китае напрямую зависит от стоимости исследования в этой стране [16].

Российская Федерация

В Российской Федерации впервые оценка целесообразности внедрения НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики проведена в 2015–2016 гг. в Томской области.

В рамках оценки экономической эффективности учитывались как прямые затраты на пренатальный скрининг,

Таблица 7. Число проведенных ИПД беременным женщинам при использовании рассматриваемых моделей пренатальной диагностики (Китай, 2020)

Модель пренатальной диагностики	Число ИПД
1. НИПТ — тест первой линии вне зависимости от возраста и/или группы риска	4310
2. НИПТ — тест второй линии: группа А (риск \geq 1:300)	2081
3. НИПТ — тест второй линии: группа Б (риск \geq 1:1000)	2718
4. ИПД для женщин старше 40 лет (группа А)	21 935
5. НИПТ — тест первой линии для беременных женщин от 35 до 39 лет (группа Б)	22 370

Таблица 8. Показатели медико-экономической эффективности в исследовании Е.С. Емельяненко с соавт. [17] для различных моделей пренатальной диагностики (Российская Федерация, 2016)

Модель пренатальной диагностики	Число выявленных ХА плода	Сумма прямых затрат на каждую модель, млн руб.	Стоимость диагностики одного случая ХА, тыс. руб.	Сумма косвенных затрат на каждую модель, млн руб.
1. Традиционный пренатальный скрининг	44	17,8	404,1	63,4
2. НИПТ вместо ИПД	70	25,6	366,0	8,6
3. НИПТ — тест второй линии, ИПД в группе высокого риска по НИПТ	70	26,4	376,7	8,6

так и косвенные, включающие социальные выплаты детям с ХА и их семьям; анализировались трисомии 21- 18-, 13-й хромосом, моносомия и дисомия X-хромосомы.

Сравнивались следующие модели пренатального скрининга:

- традиционный пренатальный скрининг (скрининговое УЗИ в сочетании с анализом уровня материнских сывороточных маркеров, на основании которых производится комплексный программный расчет индивидуального риска рождения ребенка с ХА), предусматривающий проведение ИПД при получении высокого риска ХА плода (1:100 и выше);
- применение НИПТ вместо ИПД беременным женщинам из группы высокого риска (1:100 и выше) по результатам пренатального скрининга;
- применение НИПТ в качестве теста второй линии беременным женщинам из группы высокого риска (1:100 и выше) по результатам традиционного пренатального скрининга, предусматривающее проведение ИПД беременным женщинам при получении высокого риска по результатам НИПТ.

Наименьшие прямые затраты закономерно показаны для традиционного пренатального скрининга (17,78 млн руб.). Из двух стратегий внедрения НИПТ наименьшие прямые затраты показаны при внедрении НИПТ вместо ИПД (25,62 млн руб.), затраты на внедрение НИПТ в качестве теста второй линии составили 26,37 млн руб.

При оценке косвенных затрат внедрение НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики вместо ИПД позволило сэкономить до 46,96 млн руб. суммарных расходов регионального бюджета Томской области в течение 10 лет, при внедрении НИПТ в качестве теста второй линии — до 46,21 млн руб.

В табл. 8 представлены число выявленных ХА плода, а также суммы прямых затрат, дополнительных расходов и экономии за счет сокращения косвенных расходов.

В результате проведенного анализа авторы пришли к выводу, что применение НИПТ в качестве теста второй линии беременным женщинам группы высокого риска по результатам пренатального скрининга является более предпочтительной стратегией пренатальной диагностики, чем существующая, с позиции как клинической, так и экономической эффективности [17].

С 2020 г. в г. Москве и Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) инициированы уникальные проекты по проведению НИПТ в рамках пренатальной диагностики: впервые в нашей стране беременным женщинам НИПТ стал доступен бесплатно, раньше исследование можно было провести только на коммерческой основе. В ЯНАО НИПТ проводится всем бере-

менным вне зависимости от группы риска по результатам пренатального скрининга I триместра [18–20], в Москве выбрана модель проведения НИПТ в качестве теста второй линии [21].

В рамках указанных проектов проводится расчет экономической эффективности используемых моделей НИПТ. Окончательные выводы в настоящее время не доступны, однако по предварительным данным обе модели внедрения эффективны с учетом расчета прямых и косвенных затрат.

Заключение

НИПТ — высокоточный скрининговый метод детекции рисков ХА плода, в связи с чем его внедрение в систему пренатальной диагностики является оправданным. Клиническая эффективность применения НИПТ доказана рядом международных исследований [22].

Применение НИПТ позволяет [23, 24]:

- увеличить выявляемость ХА плода;
- снизить долю ЛПР пренатального скрининга;
- уменьшить долю беременных, которым требуется проведение ИПД.

НИПТ является скрининговым методом и требует подтверждения путем ИПД, которая является «золотым стандартом» подтверждения ХА плода [1], нецелесообразно заменять им ИПД.

Оценка экономической эффективности внедрения НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики проводится для разных стратегий внедрения. Как правило, для расчета экономической эффективности рассматриваемых стратегий оцениваются только прямые затраты, лишь в некоторых исследованиях учитывают косвенные затраты [12, 16, 17]. Опыт зарубежных стран говорит о том, что НИПТ способен выявлять больший процент случаев ХА плода, снижать потребность в ИПД, однако эти преимущества обходятся системе здравоохранения значительно дороже, чем стандартный пренатальный скрининг.

Проанализировав международный опыт оценки экономической эффективности применения НИПТ, можно сделать следующие выводы:

- при существующих ценах на услугу оптимально внедрение НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики в качестве теста второй линии;
- при дальнейшем снижении стоимости НИПТ, а в ряде случаев и при увеличении цен на ИПД применение НИПТ всем беременным женщинам вместо традиционного пренатального скрининга может стать экономически эффективным;
- при оценке экономической эффективности внедрения НИПТ с учетом не только прямых, но и косвен-

ных затрат возможно получение более точной оценки экономической эффективности этого клинически полезного, но дорогостоящего исследования, что требует подтверждения этого вывода путем проведения дополнительных исследований;

- подход к выбору модели внедрения НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики для каждой страны и/или территории должен быть индивидуальным, на основе стоимости исследования в стране и ее территориальных особенностей.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении Правительства Ямало-Ненецкого автономного округа.

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

Участие авторов. М.Т. Капланова — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; А.М. Галактионова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; Е.Е. Баранова — концепция и дизайн исследования, редактирование; О.В. Сагайдак — концепция и дизайн исследования, редактирование; М.С. Беленикин — концепция и дизайн исследования, редактирование; А.Г. Денисов — концепция и дизайн исследования, редактирование. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией

ЛИТЕРАТУРА

1. Оленев А.С., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В., и др. Международный опыт организации проведения неинвазивного пренатального теста // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2021. — Т. 20. — № 1. — С. 129–137. [Olenev AS, Baranova EE, Sagaydak OV, et al. International experience in organizing non-invasive prenatal testing. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(1):129–137. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-1-129-137>
2. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(2):256–268. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.15945>
3. Allyse M, Minear MA, Berson E, et al. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health*. 2015;16(7):113–126. doi: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S67124>
4. Minear MA, Alessi S, Allyse M, et al. Noninvasive Prenatal Genetic Testing: Current and Emerging Ethical, Legal, and Social Issues. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2015;16:369–398. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090314-050000>
5. Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V, et al. Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: A graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(6):722–730. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.13841>
6. Ayres AC, Whitty JA, Ellwood DA. A cost-effectiveness analysis comparing different strategies to implement noninvasive prenatal testing into a Down syndrome screening program. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(5):412–417. doi: <https://doi.org/10.1111/ajo.12223>
7. Prefumo F, Paolini D, Speranza G, et al. The contingent use of cell-free fetal DNA for prenatal screening of trisomies 21, 18, 13 in pregnant women within a national health service: A budget impact analysis. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218166. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218166>
8. Screening del DNA fetale non invasivo (NIPT) in sanità pubblica / Consiglio Superiore di Sanità Sessione LII Ministero della Salute (2019–2022). Presidente: Prof. F. Locatelli. Sezione I. Presidente: Prof. B. Dallapiccola. (In Ital.)
9. Kostenko E, Chantraine F, Vandeweyer K, et al. Clinical and Economic Impact of Adopting Noninvasive Prenatal Testing as a Primary Screening Method for Fetal Aneuploidies in the General Pregnancy Population. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(6):413–423. doi: <https://doi.org/10.1159/000491750>
10. Dougan ShD, Okun N, Bellai-Dussault K, et al. Performance of a universal prenatal screening program incorporating cell-free fetal DNA analysis in Ontario, Canada. *CMAJ*. 2021;193(30):E1156–E1163. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.202456>
11. Xie X, Wang M, Goh ES-Y, et al. Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Sex Chromosome Aneuploidies, and Microdeletions in Average-Risk Pregnancies: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Obstet Gynecol Can*. 2020;42(6):740–749. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.12.007>
12. Zhang W, Mohammadi T, Sou J, et al. Cost-effectiveness of prenatal screening and diagnostic strategies for Down syndrome: A micro-simulation modeling analysis. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225281. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225281>
13. Nshimyumukiza L, Beaumont JA, Rousseau F, et al. Introducing cell-free DNA noninvasive testing in a Down syndrome public health screening program: a budget impact analysis. *Cost Eff Resour Alloc*. 2020;18(1):49. doi: <https://doi.org/10.1186/s12962-020-00245-5>
14. Van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE, et al. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. *Am J Hum Genet*. 2019;105(6):1091–1101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.10.005>
15. Beulen L, Grutters JP, Faas BH, et al. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:53–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.08.028>
16. Wang Sh, Liu K, Yang H, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Screening Strategies Involving Noninvasive Prenatal Testing for Trisomy 21. January 2020. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.2.20761/v1>
17. Емельяненко Е.С., Ветрова Н.В., Масюк С.В., и др. Клиническая и экономическая эффективность методов пренатальной диагностики хромосомных аномалий // *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология*. — 2016. — № 3 (120). — С. 43–51. [Emeliaynenko ES, Vetrova NV, Masyuk SV. Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities: Clinical- and Cost-Effectiveness *Doctor. Ru. Gynecology. Endocrinology*. 2016;3(120):43–51. (In Russ.)]
18. Приказ Департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа от 24.06.2020 № 671-о «Об организации проведения неинвазивного пренатального теста (НИПТ) в Ямало-Ненецком автономном округе». [Prikaz Departamenta zdavoohraneniya Yamalo-Neneckogo avtonomnogo okruga ot 24.06.2020 No. 671-o “Ob organizacii provedeniya neinvazivnogo prenatal’nogo testa (NIPT) v Yamalo-Neneckom avtonomnom okruge”. (In Russ.)]
19. Приказ Департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа от 29.04.2021 № 444-о «Об организации проведения неинвазивного пренатального теста (НИПТ) в Ямало-Ненецком автономном округе». [Prikaz Departamenta zdavoohraneniya Yamalo-Neneckogo avtonomnogo okruga ot

- 29.04.2021 No. 444-о “Ob organizacii provedeniya neinvazivnogo prenatal'nogo testa (NIPT) v Yamalo-Neneckom avtonomnom okruge”. (In Russ.)]
20. Приказ Департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа от 01.07.2021 № 643-о «О внесении изменений в приказ департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа от 29 апреля 2021 года № 444-о». [Priказ Departamenta zdavoohraneniya Yamalo-Neneckogo avtonomnogo okruga ot 01.07.2021 No. 643-о “O vnesenii izmenenij v prikaz departamenta zdavoohraneniya Yamalo-Neneckogo avtonomnogo okruga ot 29 aprelya 2021 goda No. 444-о”. (In Russ.)]
21. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 13.03.2020 № 199 «Об организации проведения неинвазивного пренатального теста в городе Москве». [Priказ Departamenta zdavoohraneniya goroda Moskvy ot 13.03.2020 No. 199 “Ob organizacii provedeniya neinvazivnogo prenatal'nogo testa v gorode Moskve”. (In Russ.)]
22. Samura O. Update on noninvasive prenatal testing: A review based on current worldwide research. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(8):1246–1254. doi: <https://doi.org/10.1111/jog.14268>
23. Nicolaides KH, Syngelaki A, del Mar Gil M, et al. Prenatal detection of fetal triploidy from cell-free DNA testing in maternal blood. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):212–217. doi: <https://doi.org/10.1159/000355655>
24. Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):249–266. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.14791>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Капанова Мадина Тамерлановна, врач-генетик [*Madina T. Kaplanova*, MD]; адрес: 115191, Москва, 4-й Рощинский проезд, д. 20, стр. 1 [address: 20, bldn. 1, 4th Roshchinsky passage, 115191, Moscow, Russia]; e-mail: kaplanova@evogenlab.ru, SPIN-код: 7152-6514, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6715-706X>

Галактионова Александра Михайловна, к.м.н. [*Alexandra M. Galaktionova*, MD, PhD]; e-mail: galaktionova@evogenlab.ru, SPIN-код: 6112-9060, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8602-5441>

Баранова Елена Евгеньевна, к.м.н. [*Elena E. Baranova*, MD, PhD]; e-mail: baranova@evogenlab.ru, SPIN-код: 3163-6666, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9638-2303>

Сагайдак Олеся Владимировна, к.м.н. [*Olesya V. Sagaydak*, MD, PhD]; e-mail: sagaydak@evogenlab.ru, SPIN-код: 5996-6327, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>

Беленикин Максим Сергеевич, к.х.н. [*Maksim S. Belenikin*, PhD in Chemical]; e-mail: belenikin@evogenlab.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>

Денисов Алексей Геннадьевич, к.м.н. [*Alexey G. Denisov*, MD, PhD]; e-mail: denisovag@yandex.ru