

Обзор вариантов неинвазивного пренатального скрининга

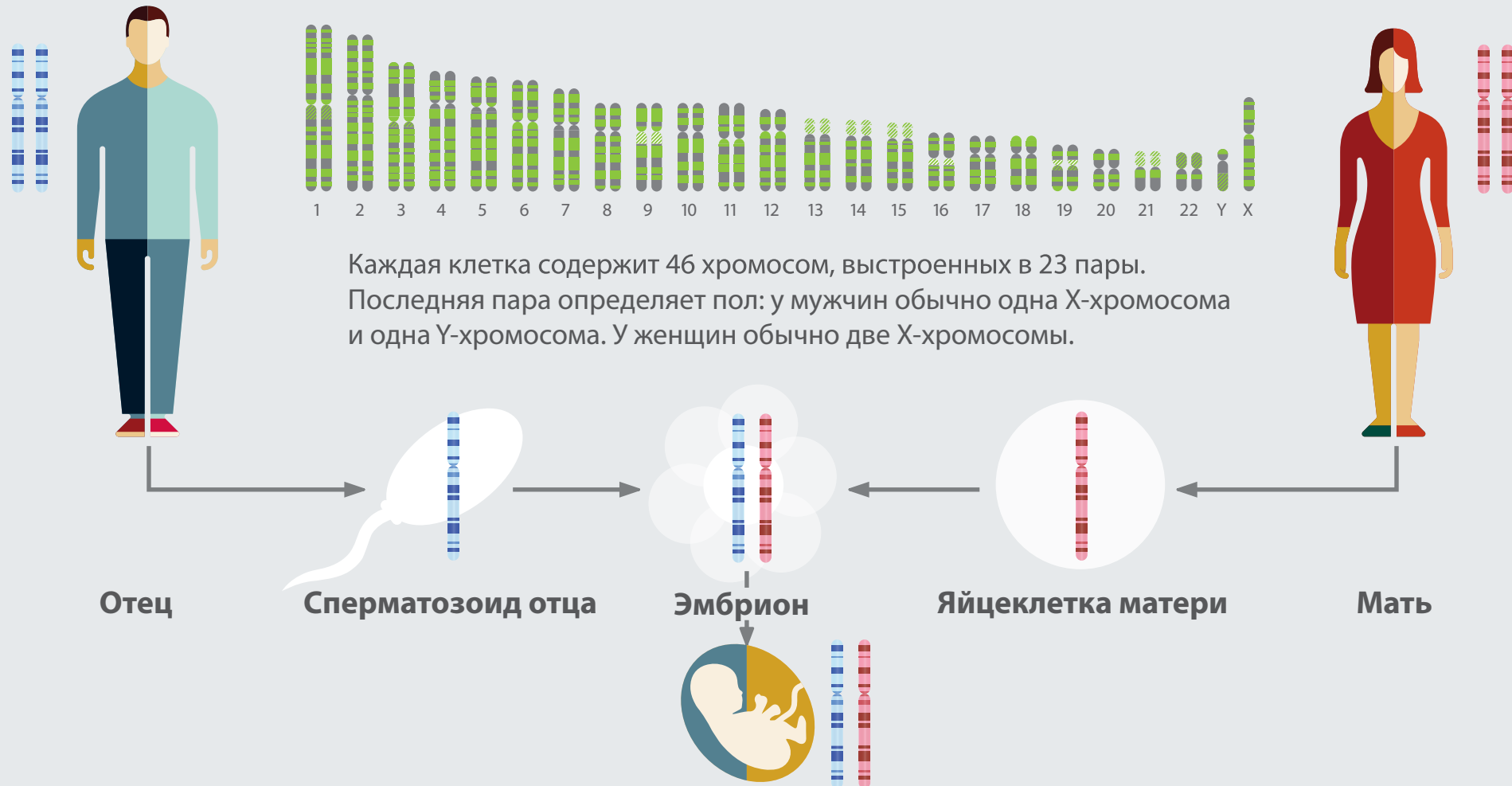
НЕ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ

Новое поколение генетических тестов



Хромосомы — это структуры в клетках организма.

Они содержат нашу ДНК, или наш генетический код, с информацией о том, как расти и развиваться нашему организму.



Мать и отец вносят по одной хромосоме из пары через яйцеклетку и сперматозоид. Обычно яйцеклетка и сперматозоид содержат по 23 хромосомы. Когда они сливаются при оплодотворении, образуется эмбрион, в котором обычно правильное количество хромосом: $23 + 23 = 46$.

Неправильное количество хромосом называется анеуплоидией.

- Дополнительная копия любой одной хромосомы — 3 копии вместо 2 — называется трисомией (*три*- значит «три»)
- Отсутствующая копия какой-либо хромосомы — 1 копия вместо 2 — называется моносомией (*моно*- значит «один»)
- Вероятность трисомий увеличивается с возрастом матери



Трисомия 21: синдром Дауна

- **Приблизительно 1 ребенок из 700 рождается с синдромом Дауна¹**
- Вероятность синдрома Дауна при беременности зависит от возраста матери
- Вероятность невынашивания выше при случаях беременности с синдромом Дауна — до 30%
- У детей, рожденных с синдромом Дауна, обычно имеются интеллектуальные нарушения от легкой до умеренной степени тяжести и характерные физические особенности, а также могут иметься врожденные пороки, затрагивающие сердце и другие органы
- Детям с синдромом Дауна потребуется дополнительная медицинская помощь, в зависимости от конкретных проблем со здоровьем
- Большинство людей с синдромом Дауна живут более шестидесяти лет

Трисомия 18: синдром Эдвардса

- **Приблизительно 1 ребенок из 3 000 рождается с синдромом Эдвардса¹**
- Вероятность синдрома Эдвардса при беременности зависит от возраста матери
- Вероятность невынашивания выше: 60%–70%
- У детей с синдромом Эдвардса часто наблюдаются тяжелые интеллектуальные нарушения и жизнеугрожающие врожденные пороки, затрагивающие сердце, мозг и другие органы; менее 10% живут более 1 года

Трисомия 13: синдром Патау

- **Приблизительно 1 ребенок из 5 000 рождается с синдромом Патау¹**
- Вероятность синдрома Патау при беременности зависит от возраста матери
- Вероятность невынашивания выше: 60%–70%
- У детей с синдромом Патау часто наблюдаются тяжелые интеллектуальные нарушения и жизнеугрожающие врожденные пороки, затрагивающие сердце и мозг; только 5-10% живут более 1 года

Моносомия X: синдром Тернера

- **Приблизительно 1 девочка из 2 500 рождается с синдромом Тернера²**
- Вероятность моносомии X НЕ увеличивается с возрастом матери
- Большой процент беременностей заканчиваются выкидышем в первом или втором триместре
- У девочек с синдромом Тернера могут иметься легкие или более тяжелые проблемы со здоровьем, включая пороки сердца, проблемы с почками, проблемы со слухом и незначительные нарушения обучаемости
- Девочки с синдромом Тернера обычно испытывают преждевременную менопаузу; у них отсутствует пубертат, и они сами не производят яйцеклетки

Трисомии по половым хромосомам

- **Приблизительно 1 ребенок из 1 000 рождается с синдромом Клайнфельтера (XXY, пример показан)²**
- **Приблизительно 1 девочка из 800 рождается с синдромом тройной X-хромосомы (XXX)²**
- **Приблизительно 1 мальчик из 650 рождается с синдромом Джейкобе (XYY)²**
- Трисомии половых хромосом (X и Y) вызываются лишней копией одной из половых хромосом
- У большинства детей с трисомией половых хромосом интеллект сохранен, но имеется высокая вероятность проблем с обучаемостью,³ при которой помогает раннее вмешательство⁴

1. Nussbaum et al. 2007 Thompson and Thompson Genetics in Medicine (7th Ed.) Oxford Saunders, Philadelphia, PA

2. Arthur Robinson & Mary G. Linden, 1993, Clinical Genetics Handbook (2nd Ed.). Cambridge, Mass., Blackwell Scientific Publications

3. Tartaglia et al. J Dev Behav Pediatr. 2012 May;33(4):309-18.

4. Linden, Bender. Am J Med Genet 2002 Jun 1;110(1):11-8.



Возраст матери и вероятность трисомий 21, 18 и 13

- Частота нерасхождения в яйцеклетках увеличивается с возрастом матери; таким образом, количество случаев беременности с хромосомными анеуплоидиями увеличивается с возрастом матери.
- Совокупная вероятность всех хромосомных аномалий уменьшается со сроком беременности, так как некоторые случаи беременности будут самопроизвольно прерваны в результате хромосомной аномалии; таким образом, частота ниже при рождении (40 недель), чем во время беременности.

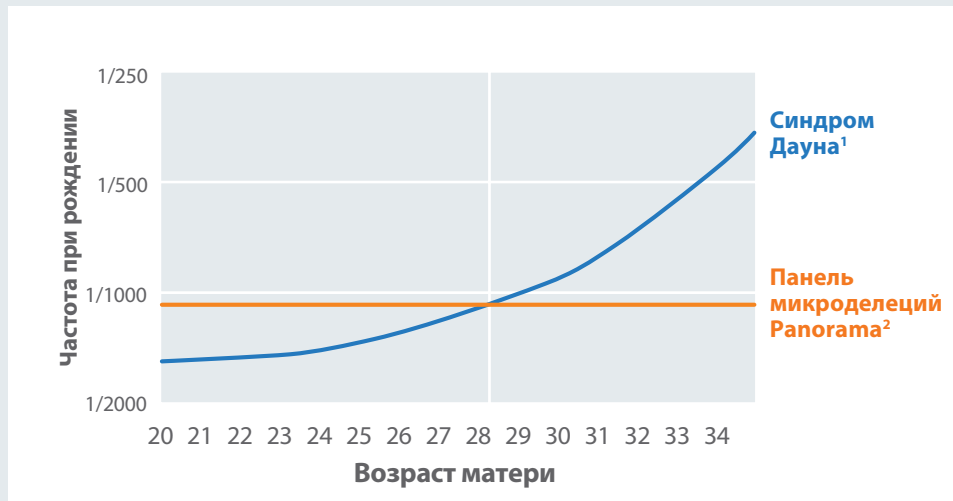
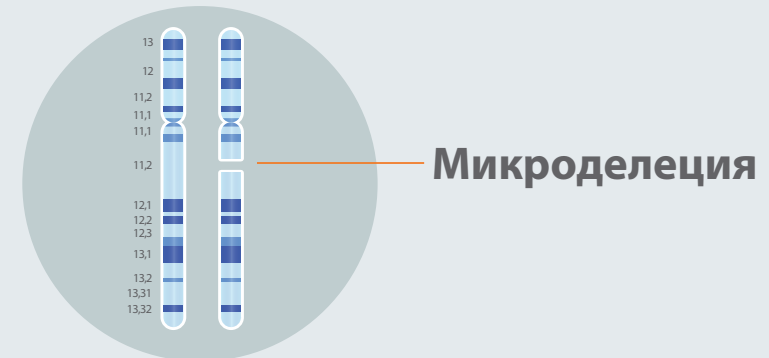
Возраст матери и вероятность моносомии и триплоидии

- Вероятность моносомии X или триплоидии не увеличивается при увеличении возраста матери. Для моносомии X «утраченная» X-хромосома чаще всего является отцовской половой хромосомой. Для триплоидии дополнительный набор хромосом может быть материнским или отцовским по происхождению.

1. Адаптировано по Hook EB. Chromosomal abnormalities: prevalence, risks and recurrence. In Prenatal Diagnosis and Screening. Edinburgh: Churchill Livingstone 1992; 351-392. & Hook EB, et al. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. Obstet Gynecol:1981, 58(3);282-5.

Микроделеции — распространены так же, как синдром Дауна у более молодых женщин

- Микроделеции различаются по размеру
- Обычно кариотип позволяет обнаружить микроделеции только >5–10 Мб
- Исход зависит от размера и вовлеченных генов



Пять из наиболее известных микроделеций

Синдром	Частота
Деляция 22q11.2/ Ди Джорджи	1 : 2 000 ³
Синдром Прадера — Вилли	1 : 10 000 ⁴
Синдром Ангельмана	1 : 12 000 ⁵
Синдром кошачьего крика	1 : 20 000 ⁶
Деляция 1p36	1 : 5 000 ⁷

1. Snijders RJ, et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999 Mar; 13(3): 167-70.
2. Совокупная частота с использованием верхней границы опубликованных диапазонов по Gross et al. Prenatal Diagnosis. 2011; 39:259-266; и с сайта www.genetests.org.
Общая частота может варьироваться в диапазоне 1:1071–1:2206.
3. www.22q.org.
4. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330.
5. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144.
6. Niebuhr, E. The cri du chat syndrome: epidemiology, cytogenetics, and clinical features. Hum. Genet. 44: 227-275, 1978.
7. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1191.



	1-й триместр			2-й триместр			3-й триместр		
	Неделя 1-4	Неделя 5-8	Неделя 9-13	Неделя 14-17	Неделя 18-21	Неделя 22-26	Неделя 27-30	Неделя 31-34	Неделя 35-40
Тестирование NIPT			Panorama						
Скрининг по сыворотке матери			MSS	MSS					
Диагностическое тестирование			CVS	Амниоцентез					

Скрининговые тесты

Неинвазивный пренатальный тест (NIPT) Panorama™^{1,2,3}

Исследуемые хромосомные состояния:

- Трисомия 21
- Трисомия 18
- Трисомия 13
- Триплоидия
- Моносомия X
- Анеуплоидии по половой хромосоме
- Другие состояния
- Пол плода (при желании)

Время, когда можно пройти тест:

≥ 9 недель

Чувствительность к синдрому Дауна:

>99%

Частота ложноположительных результатов для синдрома Дауна: <1%

Риск невынашивания: отсутствует

Скрининг по сыворотке матери (MSS)⁴

Исследуемые хромосомные состояния:

- Трисомия 21 (синдром Дауна)
- Трисомия 18
- Трисомия 13 (иногда)

Время, когда можно пройти тест:

11–13 недель и/или 15–22 недели

Чувствительность к синдрому Дауна:

>75%

Частота ложноположительных результатов для синдрома Дауна: 5%

Риск невынашивания: отсутствует

Диагностические тесты

Амниоцентез или биопсия ворсин хориона (CVS)⁵

Исследуемые хромосомные состояния:

- Зависит от заказанного тестирования
- Подтверждающий анализ на хромосомные аномалии, включая делеции, дупликации и нарушения в одном гене

Время, когда можно пройти тест (CVS):

10–13 недель

Время, когда можно пройти тест (амниоцентез):

>15 недель

Чувствительность к синдрому Дауна: 99,9%

Частота ложноположительных результатов для синдрома Дауна: ~0%

Риск невынашивания: <0,5%

Детальное ультразвуковое исследование все равно рекомендовано всем пациентам, независимо от решения относительно тестов

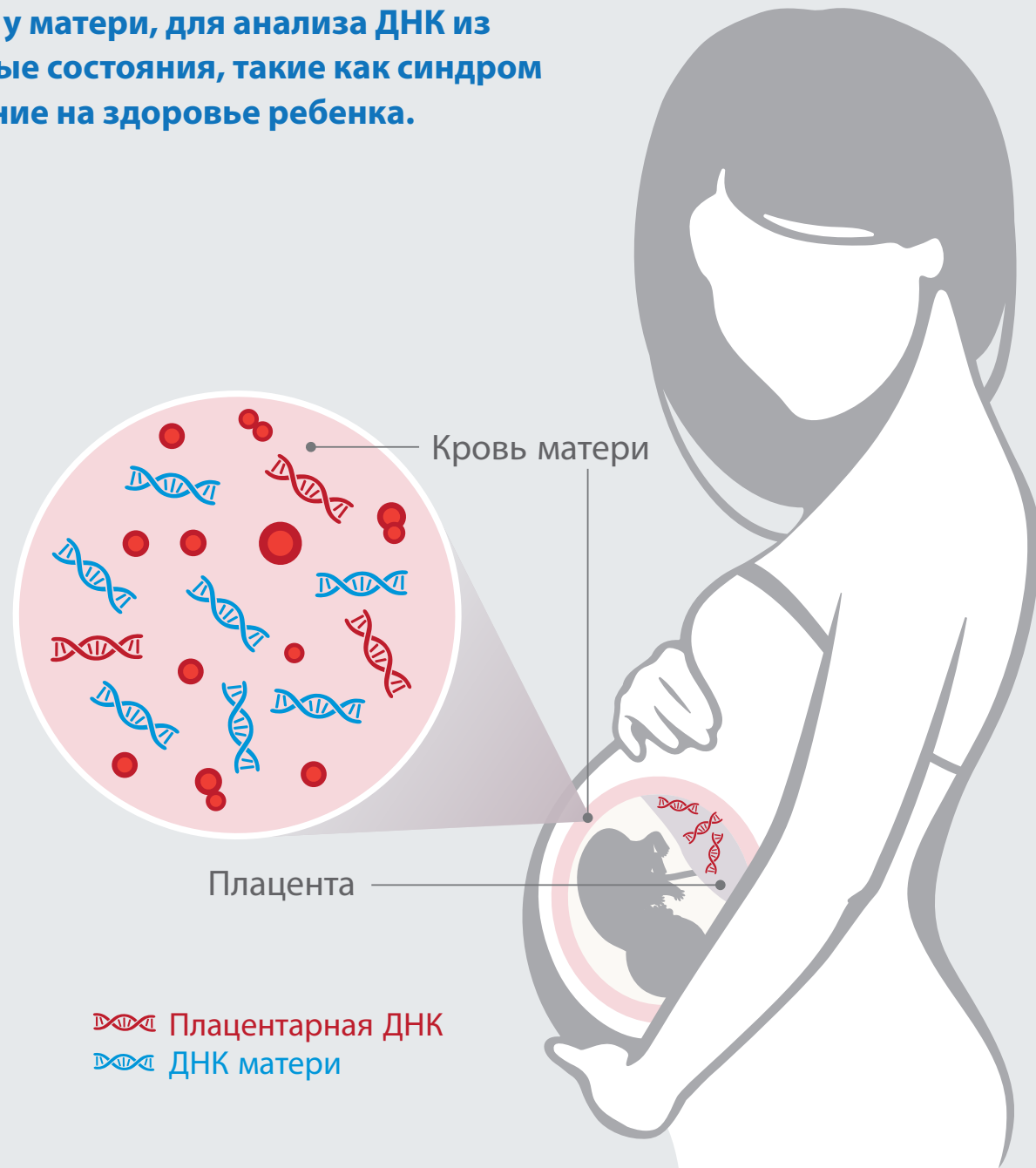
1. Nicolaides, et al. Prenat Diagn. 2013 Jun; 33(6):575-9. doi: 10.1002/pd.4103. 2. Pergament et al. Obstet Gynecol. 2014 Aug; 124(2):210-218. 3. Ryan, et al. Fetal Diagn Ther. 2016; 40(3):219-23. doi: 10.1159/000442931. 4. Norton et al. N Engl J Med. 2015; 372:1589-1597. 5. Практический бюллетень ACOG/SMFM №162, май 2016 г.

Что такое неинвазивный пренатальный тест (НИПТ)?

НИПТ использует образец крови, взятый у матери, для анализа ДНК из плаценты на определенные хромосомные состояния, такие как синдром Дауна, которые способны оказать влияние на здоровье ребенка.

Внеклеточная ДНК плода

- У нас в крови всегда присутствуют фрагменты генетической информации (внеклеточная ДНК)
- Когда женщина беременна, фрагменты генетической информации из плаценты (внеклеточная ДНК плода) высвобождаются в ее кровоток и смешиваются с ее собственной генетической информацией
- Можно выполнить тест смеси ДНК и определить, имеется ли высокая или низкая вероятность наличия у ребенка определенных хромосомных аномалий
- Тестирование этой внеклеточной ДНК плода называется неинвазивным пренатальным тестированием/скринингом, или «НИПТ/NIPT»
- Фетальная фракция, или часть ДНК в пробе крови, которая происходит от беременности, может влиять на точность теста НИПТ



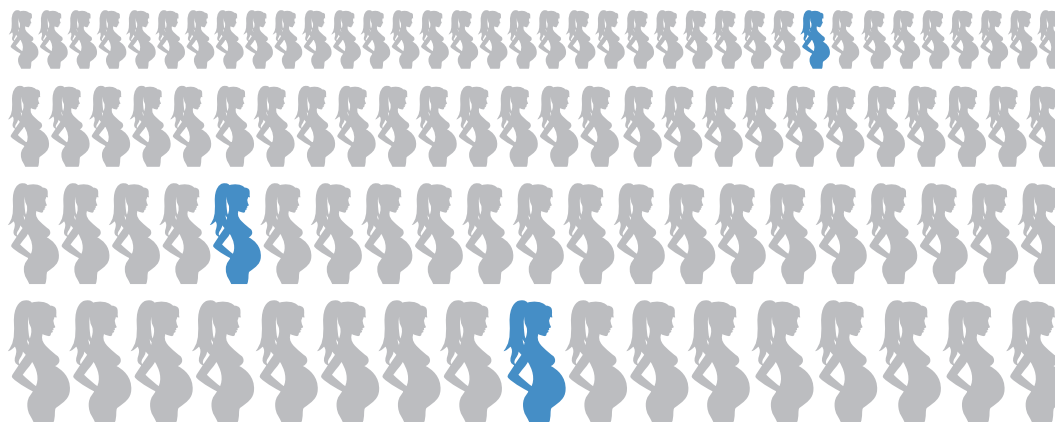
Синдром Дауна — сравнение вариантов скрининга

из выборки

100

беременные женщины,
которые получают
результат «высокая
вероятность» при
скрининге на синдром
Дауна на **первом**
триместре¹

3 будут истинно положительными и **97** получат ложноположительный результат и будут направлены на не требующее инвазивное тестирование

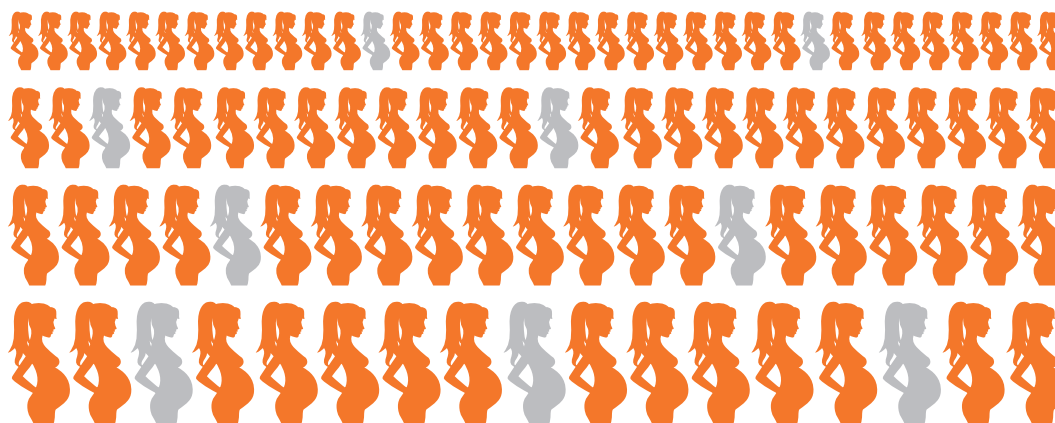


из выборки

100

беременные женщины,
которые получают
результат «высокая
вероятность» при
скрининге на синдром
Дауна по Panorama
NIPT²

91 будут истинно положительными и только **9** будут ложноположительными



1. Norton et al. NEJM. 2015 Apr 23; 372(17):1589-97.

2. Dar et al. Am J Obstet Gynecol. 2014 Nov; 211(5):527.

Panorama предлагает пациентам персонализированную оценку вероятности. Это скрининговый тест, а не диагностический. Отчет может содержать следующие результаты:



Низкая вероятность

Результат «низкая вероятность» значит, что у вашего ребенка маловероятно наличие одного из состояний по панели Panorama.

- Любое значение вероятности ниже 1:100 (<1%) считается НИЗКОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ.
- У большинства пациентов с результатом НИЗКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ будет получена оценка вероятности менее 1:10 000 (<0,01%).
- Результат НИЗКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ означает наличие низкого (но не нулевого) шанса, что у вашего ребенка имеется одно из хромосомных состояний, на которые выполняется скрининг Panorama.
- Хотя результаты Panorama очень точные, все равно рекомендуется рутинный контроль беременности, и ваш врач может рекомендовать дальнейшее тестирование в зависимости от результатов других пренатальных тестов и/или семейного анамнеза.



Высокая вероятность

Результат «высокая вероятность» не означает, что у вашего ребенка точно имеется хромосомная aberrация; скорее, он указывает на очень высокую вероятность наличия у вашего ребенка данного патологического состояния.

- Значение вероятности 1:100 ($\geq 1\%$) или выше считается ВЫСОКОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ.
- У большинства пациентов с результатом ВЫСОКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ будет получена оценка вероятности более 99:100 (>99%).
- Результат ВЫСОКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ значит, что есть большой шанс (но не 100% шанс), что у ребенка имеется это хромосомное состояние.
- Не следует принимать никаких необратимых решений без последующего диагностического тестирования (биопсия ворсин хориона (CVS)/амниоцентез).

Отсутствие результата

В небольшом проценте случаев тест Panorama не может извлечь достаточной информации из вашей пробы крови для определения точного результата. Если это происходит, может быть принята вторая проба крови. Дальнейшее генетическое консультирование с возможностью всестороннего ультразвукового обследования и диагностическое тестирование должны быть рассмотрены в связи с повышенной вероятностью анеуплоидии, когда «нет результата» теста.

Узнайте больше о здоровье своего ребенка

**Не все NIPT одинаковые. Узнайте больше об уникальной технологии
и непревзойденной точности Panorama.**

WWW.NATERA.COM/PANORAMA-TEST

CAP accredited, ISO 13485, and CLIA certified.

© 2018 Natera, Inc. Все права сохранены. Natera International, Inc., San Carlos, California, USA (США).

Panorama — торговый знак корпорации Natera. PAN_GC_FB_2018_02_05_NAT-801805_INTL