

The background features a complex, abstract design in shades of light blue and white. It consists of numerous overlapping spheres of varying sizes, some of which are connected by thin, white, curved lines, creating a sense of depth and movement. The overall effect is reminiscent of a molecular structure or a network of data points.

# **Неинвазивная пренатальная диагностика**

Гизатуллина А.А.

**Неинвазивное пренатальное тестирование** - методика анализа внеклеточной ДНК плода, циркулирующей в крови беременной женщины, для скрининга с целью выявления некоторых хромосомных нарушений. Методика называется «неинвазивной», потому что для проведения анализа достаточно традиционного **забора крови из вены** беременной. Основана на анализе микроколичеств свободной ДНК плода в крови беременной. Выполняется обычно между 10-й и 22-й неделями, результаты получают спустя неделю или более.

Иногда это тестирование называют **«ДОТ-тест»** (диагностика основных трисомий)



## БИОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ РИСКИ БЕРЕМЕННОСТИ

- РЕЗУЛЬТАТЫ ЧАСТО ВВОДЯТ В ЗАБЛУЖДЕНИЕ КАК ПАЦИЕНТА, ТАК И ВРАЧА
- СКРИНИНГ ТОЛЬКО ДЛЯ НЕКОТОРЫХ АУТОСОМНЫХ ТРИСОМИЙ



### НАПРАСНЫЕ ВОЛНЕНИЯ

Из 20 женщин с высоким риском по результатам биохимического скрининга, на самом деле, только одна имеет ребенка с синдромом Дауна



### ЛОЖНАЯ УВЕРЕННОСТЬ

Из 20 женщин, носящих ребенка с синдромом Дауна, 3-4 имеют низкий риск по результатам биохимического скрининга

## ИНВАЗИВНАЯ ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- РИСК ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ
- СТРЕСС ДЛЯ БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

Первые удачные результаты НИПД были получены китайским ученым Питером Ло в **2006 г.**

Вскоре метод был радикально усовершенствован и стал активно применяться несколькими ведущими центрами молекулярной диагностики США (Sequenom, Natera, Verinata, Ariosa).

Уже в ноябре **2011 г.** метод получил официальную поддержку Международной ассоциации по пренатальной диагностике (США) и стал широко использоваться вначале для ПД болезни Дауна, а затем для трисомий по другим аутосомам (18, 13) и нарушений числа половых хромосом. После ряда усовершенствований, прежде всего за счет увеличения числа прочтений генома (ридов), метод стал применяться для диагностики микрохромосомных перестроек, прежде всего микроделеционных синдромов (синдром Прадера Вилли, Ангельмана, Ди Джорджи и др.).

**В 2014 г.** НИПД была проведена почти у полумиллиона беременных женщин США, и более чем 200 тыс. женщин Китая.

# Определяемые нарушения хромосом

Точность исследования 99,9%.

- синдром Дауна (трисомия по 21);
- синдром Эдвардса (трисомия по 18);
- синдром Патау (трисомия по 13);
- синдром Шерешевского-Тернера (моносомия X);
- синдром Клайнфельтера (полисомия половых хромосом);
- Микроделеционные синдромы (Синдром Ди Джорджи, Ангельмана, «кошачьего крика», Прадера-Вилли).

Сравнение данных ИПД и НИПД.

Fetal karyotype	Predicted copy number for chromosomes:				
	X	Y	21	18	13
47,XY,+21 (n = 10)	1	1	3	2	2
47,XX,+21 (n = 15)	2	0	3	2	2
47,XX,+18 (n = 3)	2	0	2	3	2
47,XY,+13 (n = 1)	1	1	2	2	3
45,X (n = 2)	1	0	2	2	2
69,XXX (n = 1)	3	0	3	3	3
47,XY,+22 (n = 1)	1	1	2	2	2
46,XY,del(2)(q37.1) (n = 1)	1	1	2	2	2
46,XX,+der(9)t(9;15)(q33.2;q11.2)pat,-15 (n = 1)	2	0	2	2	2
46,XY,t(8;10)(p23.1;q24.1)pat (n = 1)	1	1	2	2	2
45,XX,der(14;21)(q10;q10)mat (n = 1)	2	0	2	2	2
46,XY (n = 103)	1	1	2	2	2
46,XX (n = 89)	2	0	2	2	2

# Показания к НПД

- возраст беременной более 35 лет;
- носительство одним из супругов хромосомной перестройки;
- наличие семейных случаев рождения ребёнка с хромосомной аномалией или прерывание беременности по медицинским показателям в связи с пренатально обнаруженной хромосомной аномалией
- данные биохимического скрининга.

# Сравнительная геномная гибридизация

Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH) - технология высокоразрешающего скрининга всего генома на предмет вариации числа копий отдельных его сегментов.

В качестве инструмента используется мембрана («микрочип»), на которой расположены тысячи локус-специфических ДНК фрагментов. Анализируемая ДНК гибридизуется с подобным микрочипом; каждый сигнал соответствует определённому локусу генома, а изменение интенсивности сигнала свидетельствует об изменении копийности того или иного участка хромосом.

Соотношение интенсивности флуоресцентного сигнала исследуемой и контрольной ДНК дает информацию о копийности ДНК:

**зеленый цвет** свидетельствует о делеции,

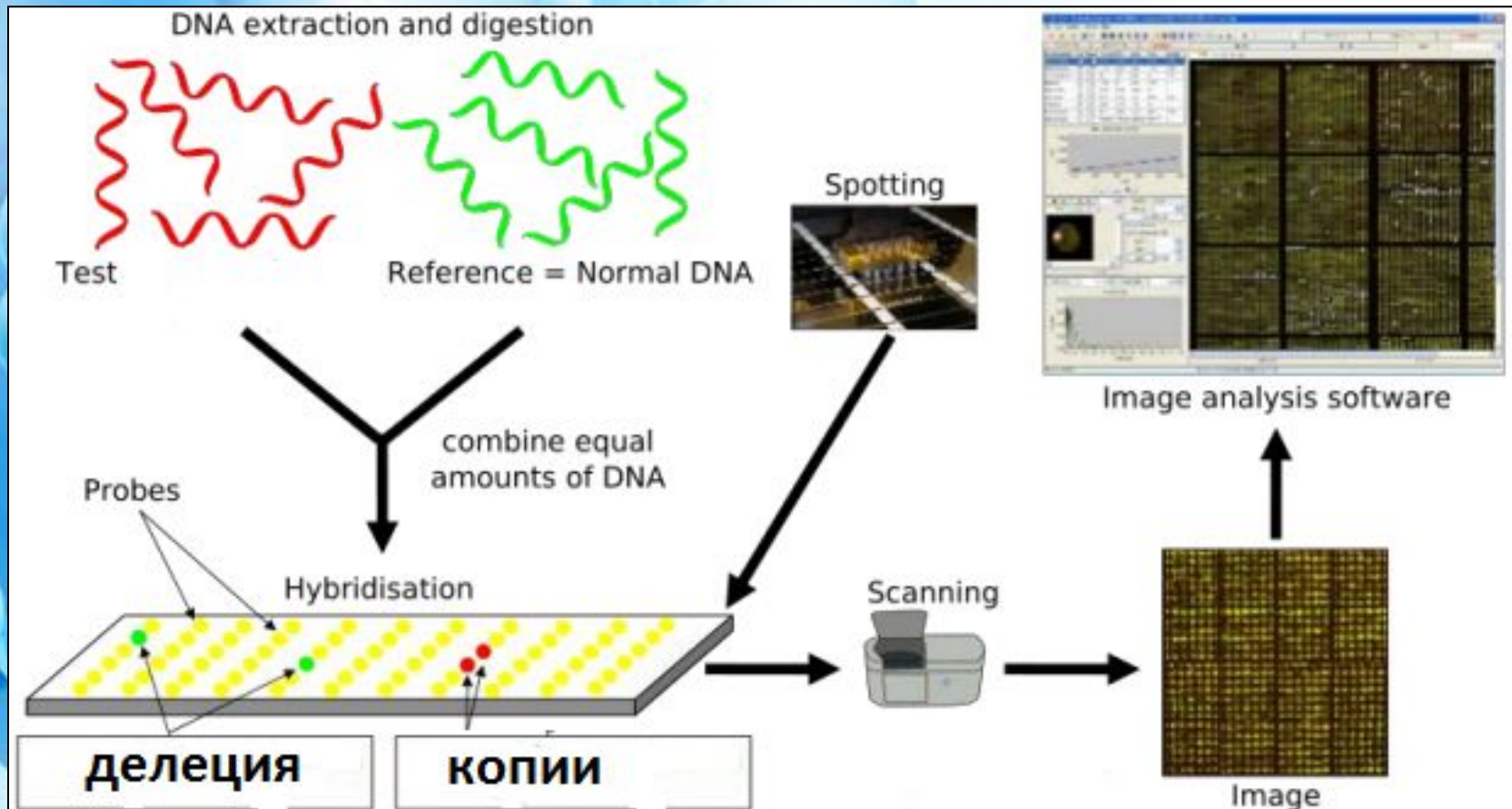
**красный цвет** – об увеличении копийности (амплификации),

**желтый цвет** говорит о том, что копийность участка не изменена.

## Основные этапы протокола aCGH:

- Дифференциальное флуоресцентное мечение геномной ДНК образца и референс-контроля;
- Гибридизация их на чипе с пресинтезированными на нем фрагментами ДНК-матриц в количестве, достаточном для репрезентативного представления всего генома (3000 матриц-олигонуклеотидов на чип к репрезентативным последовательностям всех 24 хромосом).
- Микрочип сканируется, и изображения обрабатываются специальным программным обеспечением.





**зеленый цвет** свидетельствует о делеции,  
**красный цвет** – об увеличении копийности,  
**желтый цвет** говорит о том, что копийность участка не изменена.

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОСТНАТАЛЬНЫЙ (aCGH)

[Вернуться назад](#)

Код	Наименование	Производитель реактивов	Срок исполнения	Цена в руб.
40.188	Молекулярно-генетический анализ постнатальный (aCGH)		15 р.д.	52 800

Описание

**Биоматериал:** цельная кровь (ЭДТА).

**Молекулярно-генетический анализ постнатальный (aCGH)** - анализ численных и структурных изменений хромосом на геномном уровне. Высокая разрешающая способность aCGH дает возможность получать полную и точную информацию даже при однократном анализе. aCGH является принципиально новым способом получения генетической информации при исследовании хромосом.

Подготовка

Специальная подготовка не требуется. Рекомендуется взятие крови не ранее чем через 4 часа после последнего приема пищи.

В кровотоке матери присутствие клетки плода встречаются крайне редко (1:100,000 материнских клеток), и к тому же могут оставаться там продолжительное время после беременности, что снижает чувствительность диагностики при повторной беременности.

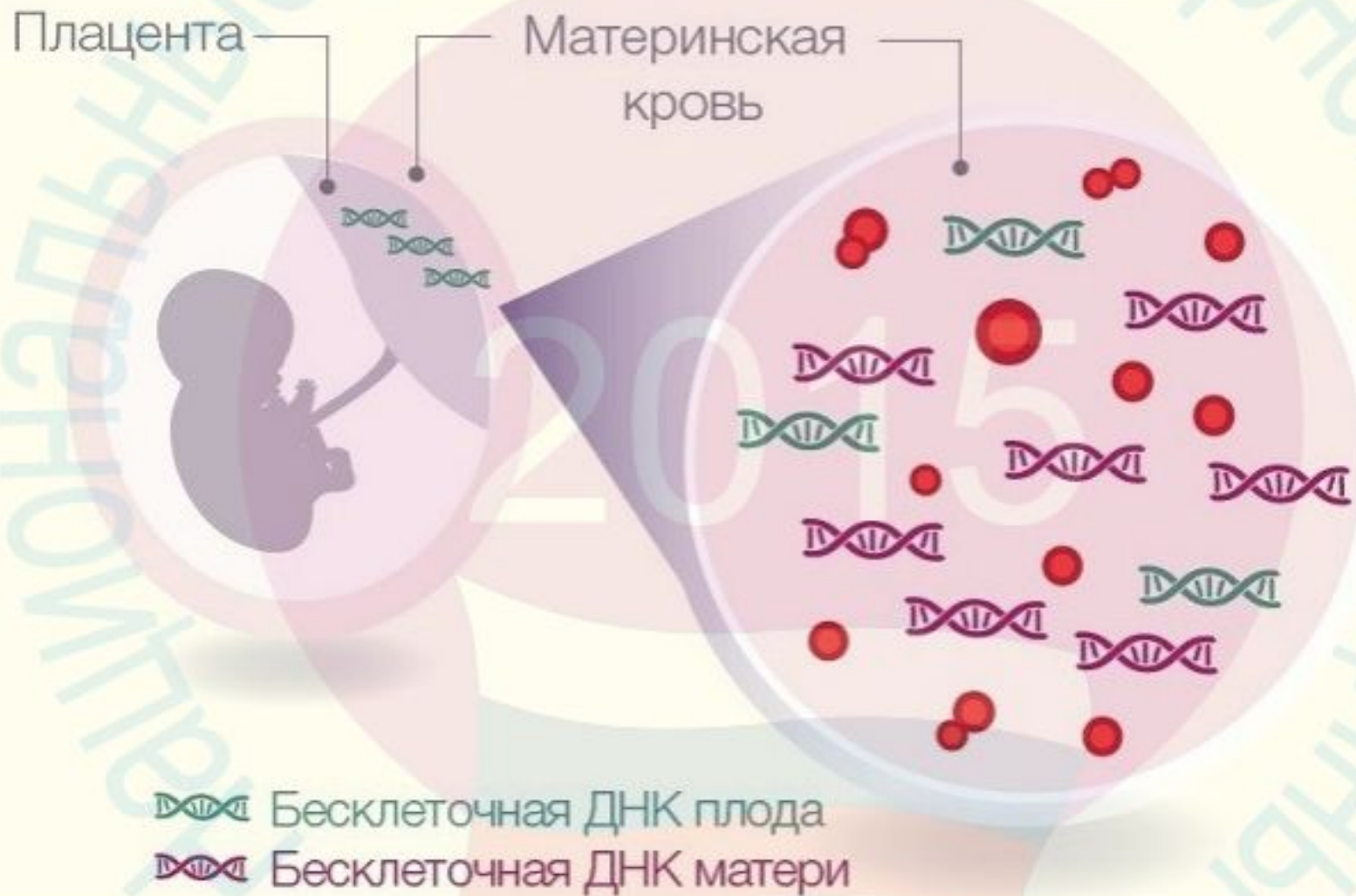
В **1997** году Lo с соавт. обнаружили присутствие в крови матери, помимо собственной материнской вкДНК (вкДНКм), плодной **вкДНК** (вкДНКпл). Количественный анализ показал, что относительная концентрация вкДНК плода в сыворотке крови матери значительно выше, чем относительная концентрация геномной ДНК плода в клеточной фракции.

В среднем вкДНКпл составляет 10–12% общей вкДНК в крови матери. Это позволило предположить, что вкДНК плода в материнской плазме крови может стать отличным материалом для неинвазивной пренатальной диагностики.

**вкДНК** представлена фрагментами двухцепочечной ДНК, не связанными с клетками в плазме или сыворотке крови человека.

Фракция вкДНКпл представлена фрагментами длиной **150-180 п.н.**

# ДНК ребенка в крови матери



Отбор регионов генома, которые содержат полиморфные локусы, отличающие мать и плод, позволяют разделить чтения, происходящие от геномного материала матери и ребенка.

Необходимость знать генотипы родителей (хотя бы генотип матери), чтобы выбрать **полиморфизмы**, подходящие для анализа по аллельной частоте и отделить реальные полиморфизмы от ошибок секвенирования.

Эпигенетические различия тканей плода (плаценты) и клеток крови матери. **Определение регионов**, полностью **метилованных** у матери и **неметилованных** у плода (либо наоборот). Перед секвенированием проводят бисульфитную конвертацию геномных библиотек, чтобы точно отделить метилированные чтения от неметилованных, и как следствие - чтения плода от чтений матери.

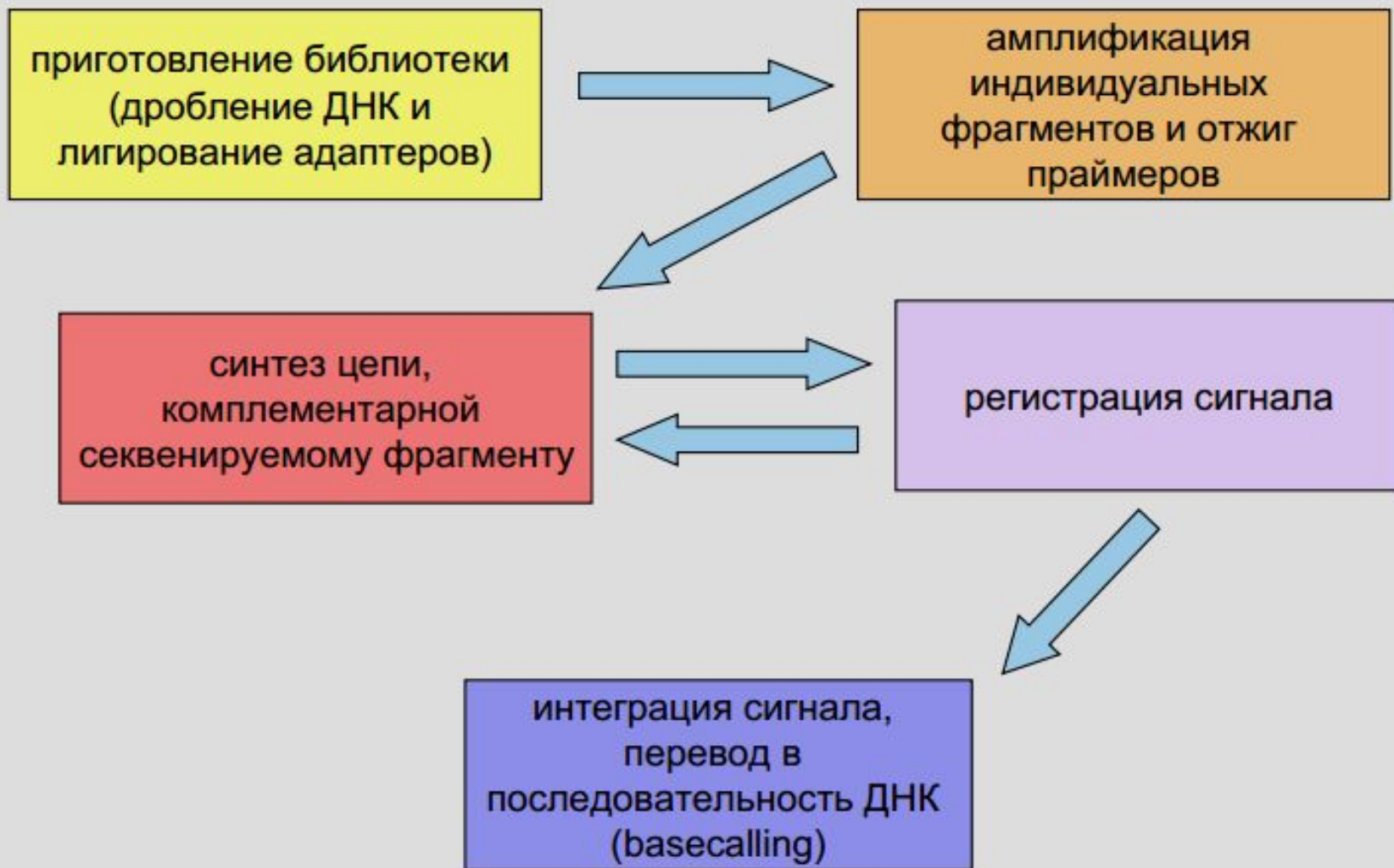
# Массовое параллельное секвенирование нового поколения (NGS)

Позволяет одновременно в автоматическом режиме анализировать большое количество коротких фрагментов ДНК.

1. Полногеномное секвенирование всей вкДНК.
2. Данные картируются на референсный геном человека. Длина чтений обычно составляет 25-50 п.н.
3. Далее производится подсчет количеств чтений, относящихся к каждой хромосоме в каждом образце, эти количества нормализуются на общее количество полученных с образца чтений.

Полногеномный подход не требует разделения вкДНКпл и вкДНКм и в то же время дает возможность проверять наличие всех возможных трисомий одновременно в автоматическом режиме.

# Общая схема работы NGS: от исходной ДНК до «букв» на экране



**Таблица 1. Показатели чувствительности и специфичности теста по данным компании Sequenom (США)**

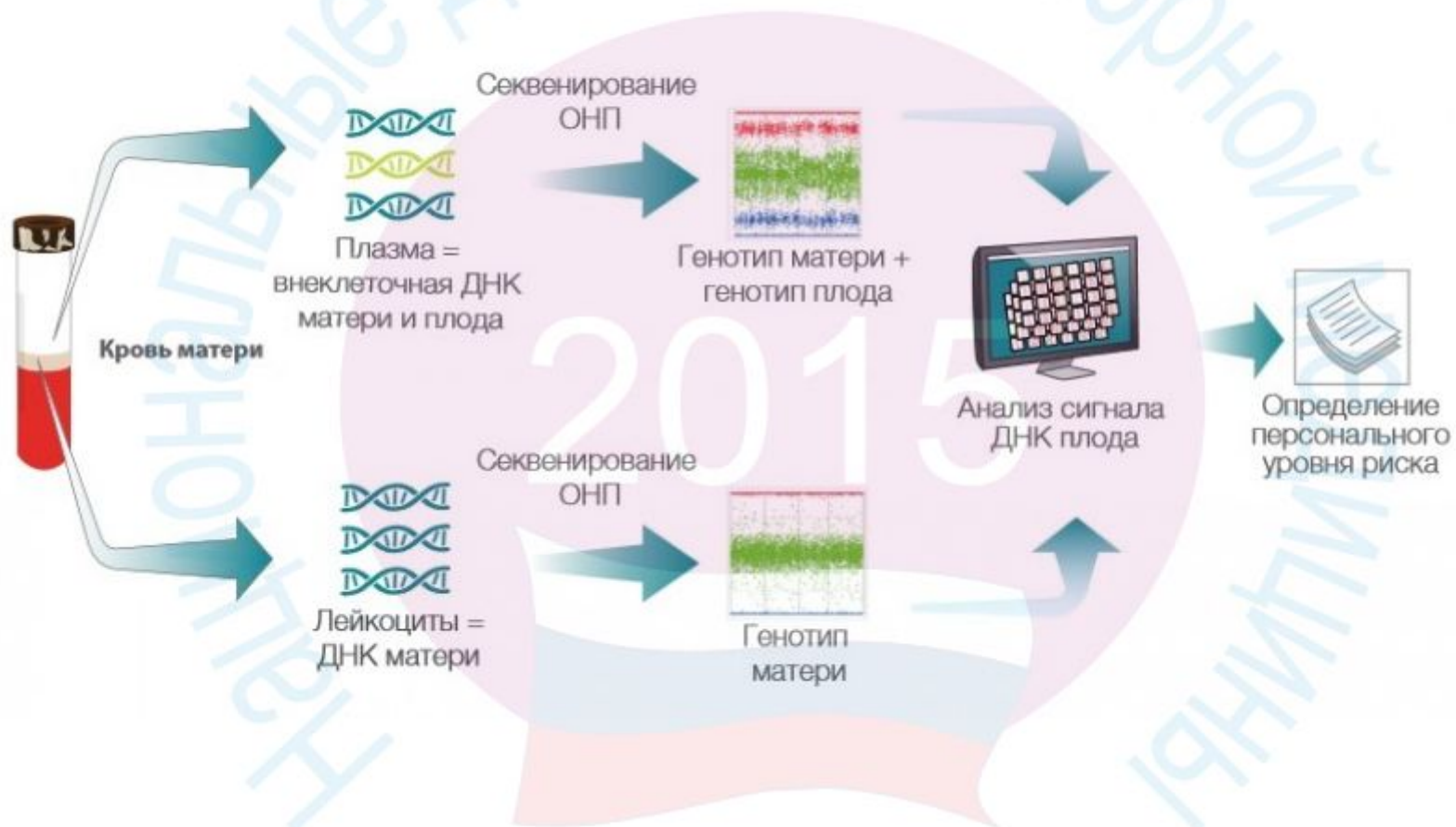
Синдром	Чувствительность	Специфичность	Положительное предсказательное значение (PPV)	Отрицательное предсказательное значение (NPV)	Примечание
Синдром Дауна (трисомия 21-й хромосомы)	99,1%	99,8%	98,6%	99,8%	210 из 212 случаев трисомии и 1481 из 1484 образцов с нормальным кариотипом были корректно определены
Синдром Эдвардса (трисомия 18-й хромосомы)	99,9%	99,7%	92%	99,9%	59 из 59 случаев трисомии и 1683 из 1688 образцов с нормальным кариотипом были корректно определены
Синдром Патау (трисомия 13-й хромосомы)	91,7%	99,1%	41%	99,9%	11 из 12 случаев трисомии и 1672 из 1688 образцов с нормальным кариотипом были корректно определены



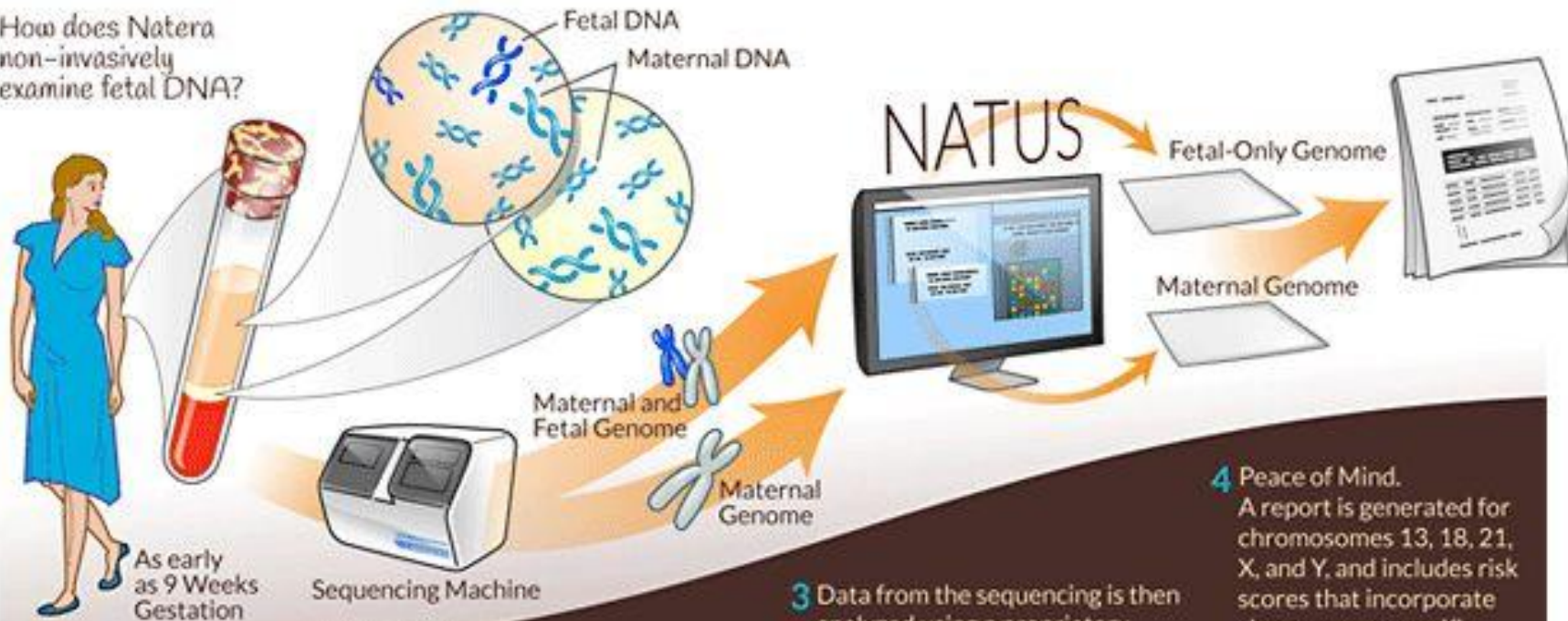
- **VERACITY** (NIPD Genetics, Кипр)
- **PrenaTest** (LifeCodexx AG, Германия)
- **PANORAMA** (Natera, США )
- **Prenetix** ←
- **Harmony™** (Ariosa Diagnostic, Калифорния, США).



# Схема отображает все этапы теста Panorama



How does Natera non-invasively examine fetal DNA?



**1** Mother's blood sample is separated into layers via centrifuge. The three layers consist of the plasma, the buffy coat, and the red blood cells, top to bottom respectively.

**2** The sample is amplified then analyzed using a sequencing machine. This measures genetic variations of single-nucleotide polymorphisms (SNPs)\* between the maternal and fetal genomes.

**3** Data from the sequencing is then analyzed using a proprietary algorithm called NATUS. This distinguishes the fetal DNA signal from the maternal DNA signal.

**4** Peace of Mind. A report is generated for chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, and includes risk scores that incorporate chromosome-specific calculated accuracies.



Chromosome

	Maternal Sequence	Fetal Sequence
SNP	G•C	G•C
	C•G	C•G
	T•A	C•G
	A•T	A•T

\* A SNP (Single-Nucleotide Polymorphism) is a DNA sequence variation occurring when a single nucleotide – A, T, C or G – in the genome is changed, which is part of the natural genetic variation within a population.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фракция фетальной ДНК: 16,3%

Пол плода: Женский

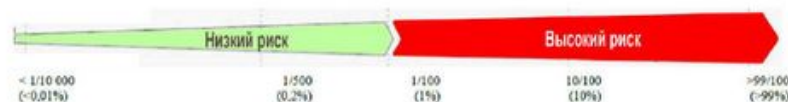
Исследуемая хромосома	Вычисленный риск по результатам лабораторного исследования	Комментарий
Трисомия 21 (Синдром Дауна)	<1/10000 (<0.01%)	Риск низкий
Трисомия 18 (Синдром Эдвардса)	<1/10000 (<0.01%)	Риск низкий
Трисомия 13 (Синдром Патау)	<1/10000 (<0.01%)	Риск низкий
Моносомия X (Синдром Тернера)	>99/100 (>99%)	Высокий риск
Триплоидия/Исчезающий близнец		Риск низкий

**Заключение:** По результатам исследования ДНК плода, выделенной из крови матери, риск рождения ребенка с моносомией X (Синдром Тернера) высокий (>99%).

Риск рождения ребенка с трисомиями 21,18 или 13 низкий (<0.01%).

**Обнаружена высокая вероятность синдрома Тернера у плода.**

**Ваш риск MX**



### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фракция фетальной ДНК: 12,5%

Пол плода: Женский

Исследуемая хромосома	Вычисленный риск по результатам лабораторного исследования	Комментарий
Трисомия 21 (Синдром Дауна)	>99/100 (>99%)	Высокий риск
Трисомия 18 (Синдром Эдвардса)	<1/10000 (<0.01%)	Риск низкий
Трисомия 13 (Синдром Патау)	<1/10000 (<0.01%)	Риск низкий
Моносомия X (Синдром Тернера)	<1/10000 (<0.01%)	Риск низкий
Триплоидия/Исчезающий близнец		Риск низкий

**Заключение:** По результатам исследования ДНК плода, выделенной из крови матери, риск рождения ребенка с трисомией 21 (Синдром Дауна), составляет более 99%.

**Обнаружена высокая вероятность синдрома Дауна у плода.**

**Ваш Риск T21**



### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фракция фетальной ДНК: 10,4%

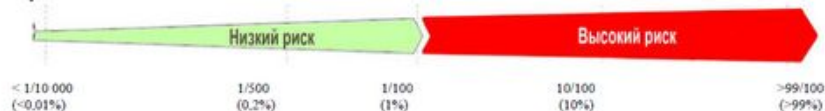
Пол плода: Мужской

Исследуемая хромосома	Вычисленный риск по результатам лабораторного исследования	Комментарий
Трисомия 21 (Синдром Дауна)	<1/10000 (<0.01%)	Риск низкий
Трисомия 18 (Синдром Эдвардса)	<1/10000 (<0.01%)	Риск низкий
Трисомия 13 (Синдром Патау)	<1/10000 (<0.01%)	Риск низкий
Моносомия X (Синдром Тернера)	<1/10000 (<0.01%)	Риск низкий
Триплоидия/Исчезающий близнец		Риск низкий

**Заключение:** По результатам исследования ДНК плода, выделенной из крови матери, риск рождения ребенка с трисомией 21, 18, 13 хромосомы, моносомией X хромосомы или триплоидией/синдромом исчезающего близнеца составляет менее 0.01%.

**Хромосомная патология у плода (Синдромы Дауна, Эдвардса, Патау, Тернера и Триплоидия/Исчезающий близнец) не обнаружены.**

**Ваш риск (T13, T18, T21, MX, Тр/иб)**



## 1. НИПТ Prenetix-тест

Тест позволяет определить ряд тяжёлых и наиболее распространённых хромосомных синдромов (Дауна, Эдвардса, Патау). Возможно определение пола плода при двойне.

НИПТ Prenetix-тест позволяет провести исследование при многоплодной беременности (не более 2-х плодов), донорских программах и в случае суррогатного материнства.

**Внимание!** Данный тест не проводится при:

- Сроке беременности менее 10 недель;
- Беременности тремя и более плодами;
- Беременности у женщин с пересадкой костного мозга и/или стволовых клеток в анамнезе;
- Синдроме «исчезающего близнеца».

## 2. НИПТ Panorama-тест

Неинвазивный пренатальный тест Панарама (Panorama) указывает на наличие или отсутствие синдромов (Дауна, Эдвардса, Патау, Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера, полиX-синдром, полиY-синдром, ХХYY-синдром) и позволяет определить пол плода.

**Внимание!** Данный тест не проводится при:

- Сроке беременности менее 9 недель;
- Многоплодной беременности;
- Беременности вследствие ЭКО с донорской яйцеклеткой;
- Суррогатном материнстве;
- Замершей беременности;
- Беременности у женщин с пересадкой костного мозга и/или стволовых клеток в анамнезе.

## 3. НИПТ Panorama-тест с микроделециями

Позволяет определить такие синдромы, как Дауна, Эдвардса, Патау, Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера, полиX-синдром, полиY-синдром, ХХYY-синдром. Кроме того, тест позволяет провести скрининг на микроделеции: делеция 22q11.2, синдром делеции 1p36, синдром кошачьего крика (5p-). Синдром Англьмана (материнская делеция 5q11.2), синдрома Прадера-Вилли (отцовская делеция 5q11.2), а также определить пол плода.

**Внимание!** Данный тест не проводится при:

- Сроке беременности менее 9 недель;
- Многоплодной беременности;
- Беременности вследствие ЭКО с донорской яйцеклеткой;
- Суррогатном материнстве;
- Замершей беременности;
- Беременности у женщин с пересадкой костного мозга и/или стволовых клеток в анамнезе.

<http://www.vitroclinic.ru>

## Цена неинвазивного пренатального теста в Москве

[Все услуги](#)

Неинвазивный пренатальный тест НИПТ Panorama-тест 38 000 руб.

Неинвазивный пренатальный тест НИПТ Panorama-тест с микроделециями 50 000 руб.

Неинвазивный пренатальный тест НИПТ Prenetix-тест 40 000 руб.

Неинвазивный пренатальный ДНК тест Panorama. Базовая панель с определением носительства мутаций связанных с наследственными заболеваниями 14 36000 1150 руб.

Тест Онкоскан 30 35000 270 руб.

Предрасположенность к алкоголизму и наркомании (ALDH2, ADH2, ORPM1, ANKK1, DAT) 14 5000

Хромосомный микроматричный анализ абортинвного материала стандартный 10 25500

Клиническое секвенирование экзома 90 50000

Хромосомный микроматричный анализ таргетный 14 15000

FISH-диагностика (хромосомы X и Y) 14 8000

Тест OncoDEEP 30 250000

Консультация врача-генетика 1 3000

Неинвазивный пренатальный ДНК тест Panorama. Расширенная панель. Хромосомные и микроделеционные синдромы 14 50000

Кариотип, анализ экспертного уровня 21 5400

Расширенный поиск микроделений AZF локуса Y-хромосомы 7 7000

Тест Mammaprint 30 165000

Неинвазивный пренатальный ДНК тест Panorama. Полное исследование. Хромосомные, микроделеционные синдромы и мутации 14 51000

PrenaPlan - ДНК-тестирование носительства скрытой генной патологии (чип-метод) 10 215,00

PrenaTest - Неинвазивная ДНК-диагностика хромосомных аномалий плода (по крови беременной) отправление материала в среду 20 160,00

PrenaTest - Неинвазивная ДНК-диагностика хромосомных аномалий плода (по крови беременной) срочное отправление материала (кроме пятницы) 22 875,00

Verifi Prenatal - Неинвазивная ДНК-диагностика хромосомных аномалий плода (по крови беременной) отправление материала с понедельника по утро четврага(к 10год.)! 12 900,00

Verifi Prenatal - (дополнительная опция) Неинвазивная ДНК-диагностика микроделений 1 740,00

# Ограничения для неинвазивного пренатального теста

- Многоплодная беременность.
- Неразвивающаяся беременность.
- Донорские программы или суррогатное материнство.
- Пересадка костного мозга или стволовых клеток.
- Носительство супругами сбалансированных хромосомных аномалий
- ТВП более 2,5 мм

Вес матери (кг)	Беременности при значении ВК ДНК плода $\geq 4\%$ (%)
<50	>99
$\geq 50$ & <60	>99
$\geq 60$ & <70	>99
$\geq 70$ & <80	>99
$\geq 80$ & <90	98
$\geq 90$ & <100	96
$\geq 100$ & <110	95
$\geq 110$ & <120	90
$\geq 120$ & <130	88
$\geq 130$ & <140	81
$\geq 140$	71

# Рекомендации

- при наличии позитивных результатов НИПД направлять женщину на инвазивную диагностику;
- при отрицательном результате указать, что НИПД не снимает риски других заболеваний;
- напомнить, что НИПД является не диагностическим, а, скорее, скринирующим тестом;
- при отказе клиента от инвазивной диагностики после проведения НИПД получить образец крови у новорожденного для кариотипирования или CGH;
- предоставить современную взвешенную информацию о перспективах развития и здоровье ребенка с болезнью Дауна.



The background is a light blue gradient with abstract 3D elements. On the left, there are several parallel, slightly curved lines, each composed of a series of small, light blue spheres. To the right, there are several larger, semi-transparent blue spheres of varying sizes, some overlapping each other. The overall aesthetic is clean, modern, and scientific.

**Спасибо за внимание!**