Медицинская генетика 2023. Том 22. Номер 3
Medical genetics 2023. Vol. 22. Issue 3

https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.03.24-34

Преимущества неинвазивного пренатального тестирования и хромосомного микроматричного анализа в пренатальной диагностике и скрининге: клинические случаи

Капланова М.Т.[1], Галактионова А.М.[1], Потапов А.А.[1], Кузнецова Е.С.[1], Баранова Е.Е.[1,2], Сагайдак О.В.[1], Беленикин М.С.[1,3], Бобровник Г.Ю.[4], Ижевская В.Л.[5], Мартиросян С.В.[6], Шкода А.С.[6]

1 – Общество с ограниченной ответственностью «Эвоген»
115162, г. Москва, ул. Лестева, д. 18, эт/пом/ком 2/III/3

2 – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1

3 – ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»
141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д.9

4 – ГБУЗ г. Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы»
117209, г. Москва, Севастопольский проспект, д. 24 А

5 – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

6 – ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А.Ворохобова Департамент здравоохранения города Москвы»
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2/44

Актуальность. Благодаря непрерывному развитию и совершенствованию генетических методов исследований, расширяется спектр возможных пренатально устанавливаемых хромосомных аномалий. Применение современных молекулярно-генетических методов – неинвазивного пренатального теста (НИПТ) и хромосомного микроматричного анализа (ХМА) – позволяет как заподозрить, так и диагностировать хромосомные перестройки, которые невозможно определить стандартным цитогенетическим исследованием.

Пациенты и методы. Представлены два клинических случая хромосомной перестройки у плода. Беременным женщинам выполнен пренатальный скрининг I триместра и полногеномный НИПТ. По показаниям проведена инвазивная пренатальная диагностика (ИПД), полученный материал направлен на цитогенетическое исследование и ХМА.

Результаты. По результатам пренатального скрининга I триместра пациентки отнесены в группу высокого риска хромосомной аномалии (ХА) плода в обоих случаях. Высокий риск редких ХА установлен по результатам НИПТ. С согласия пациенток проведена ИПД. По результатам цитогенетических исследований и ХМА определен несбалансированный кариотип с наличием дополнительного генетического материала у плодов.

Выводы. Применение современных молекулярно-генетических методов в дополнение к традиционным (пренатальному скринингу I триместра и стандартному цитогенетическому исследованию) позволяет увеличить спектр выявляемых ХА, определяемых пренатально.

Ключевые слова: хромосомная аномалия, пренатальная диагностика, неинвазивное пренатальное тестирование, хромосомный микроматричный анализ, хромосомные перестройки.

Для цитирования: Капланова М.Т., Галактионова А.М., Потапов А.А., Кузнецова Е.С., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В., Беленикин М.С., Бобровник Г.Ю., Ижевская В.Л., Мартиросян С.В., Шкода А.С. Преимущества неинвазивного пренатального тестирования и хромосомного микроматричного анализа в пренатальной диагностике и скрининге: клинические случаи. *Медицинская генетика* 2023; 22(3): 24-34.

Автор для корреспонденции: Капланова М.Т.; **e-mail:** kaplanova@evogenlab.ru
Финансирование. Работа выполнена за счет субсидии из бюджета г. Москвы № 01-04-593 от 10.11.2021 в рамках приказа Департамента здравоохранения города Москвы № 1181 от 30.11.2021 «Об организации проведения современных молекулярно-генетических исследований в городе Москве беременным женщинам и супружеским парам с отягощенным анамнезом».
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила: 10.03.2023

https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.03.24-34 ***Medical genetics* 2023. Vol. 22. Issue 3**

Benefits of noninvasive prenatal testing and chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis and screening: clinical cases

Kaplanova M.T.[1], Galaktionova A.M.[1], Potapov A.A.[1], Kuznetsova E.S.[1], Baranova E.E.[1,2], Sagaydak O.V.[1], Belenikin M.S.[1,3], Bobrovnik G.Yu.[4], Izhevskaya V.L.[5], Martirosyan S.V.[6], Shkoda A.S.[6]

1 – LLC «Evogen»
18, floor 2, room III, . Lesteva st., 3115162, Moscow, Russian Federstion

2 – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation
2/1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation

3 – The Moscow Institute of Physics and Technology
9 Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russian Federation

4 – The Family Planning and Reproduction Center of the Moscow City Health Department
24A, Sevastopolsky ave., Moscow, 117209, Russian Federation

5 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechie st., Moscow, 115478, Russian Federation

6 – L.A.Vorohobov City Clinical Hospital No.67
2/44, Salyama Adilya st., Moscow, 123423, Russian Federation

Background. Due to the continuous development and improvement of genetic research methods, the range of possible prenatally determined chromosomal abnormalities is expanding. The use of modern molecular genetic methods, the noninvasive prenatal testing (NIPT) and chromosomal microarray analysis (CMA), allows both the suspicion and diagnosis of chromosomal rearrangements that cannot be identified by standard cytogenetic testing.

Patients and methods. Two clinical cases of fetal chromosomal rearrangement are presented. Pregnant women underwent the first trimester prenatal screening and whole-genome NIPT. When indicated, invasive prenatal diagnosis (IPD) was performed, and the obtained material was sent for cytogenetic examination and CMA.

Results. Based on the results of prenatal screening in the first trimester of pregnancy, the patients were assigned to the high-risk group for fetal chromosomal abnormalities (CA) in both cases. A high risk of rare CA was established by the results of NIPT. IPD was performed with the consent of the patients. The results of cytogenetic studies and CMA determined an unbalanced karyotype with the presence of additional genetic material in the fetuses.

Conclusions. The use of modern molecular genetic methods in addition to traditional methods (the first trimester prenatal screening and standard cytogenetic analysis) allows us to increase the range of detectable CAs determined prenatally.

Keywords: chromosomal abnormality, prenatal diagnosis, noninvasive prenatal testing, chromosomal microarray analysis, chromosomal rearrangements.

For citation: Kaplanova M.T., Galaktionova A.M., Potapov A.A., Kuznetsova E.S., Baranova E.E., Sagaydak O.V., Belenikin M.S., Bobrovnik G.Yu., Izhevskaya V.L., Martirosyan S.V., Shkoda A.S. Benefits of noninvasive prenatal testing and chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis and screening: clinical cases. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(3): 24-34. (In Russ.)

Corresponding author: Kaplanova M.T.; **e-mail:** kaplanova@evogenlab.ru

Funding. The work was funded by the Moscow budget subsidy No. 01-04-593 dated November 10, 2021.
Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.
Accepted: 10.03.2023

Введение

Система пренатального скрининга и диагностики хромосомных аномалий (ХА) плода давно является неотъемлемой частью дородовой медицинской помощи. Совершенствование молекулярно-генетических методов и появление новых технологий позволяют повысить эффективность существующего алгоритма.

В 2011 году появился новый скрининговый метод – неинвазивный пренатальный тест (НИПТ) [1]. НИПТ позволяет определять риск наличия хромосомной патологии, непосредственно проанализировав внеклеточную фетоплацентарную ДНК плода. Существует два технологических подхода – таргетный и полногеномный [2]. При использовании полногеномной технологии НИПТ оценивает представленность фрагментов каждой хромосомы, благодаря чему возможно выявление рисков не только частых ХА и половых анеуплодий, но и редких ХА, включая микроструктурные перестройки. Установлено, что микрохромосомные перестройки не ассоциированы с увеличением возраста матери (в отличие от частых трисомий, возникающих

в результате мейотического нерасхождения хромосом) и, учитывая довольно высокую частоту микроделеционных/микродупликационных синдромов, возможность определения рисков этой группы хромосомных аномалий с помощью НИПТ востребована [3]. Прогнозирование течения, исхода беременности и здоровья будущего ребенка требует углубленного анализа результатов НИПТ, поскольку основной трудностью в интерпретации заключения у плодов со структурными аномалиями является определение клинической значимости каждого уникального генетического варианта с использованием баз данных, анализа медицинской литературы, изучения генетического материала, представленного в области перестройки [4]. Таким образом, необходимо больше данных для корректной интерпретации подобных высоких рисков НИПТ, определения спектра детектируемых патологий и дальнейшей разработки рекомендаций [5]. Поскольку НИПТ является скрининговым исследованием, высокие риски ХА плода требуют обязательной валидации с использованием цитогенетических и/или молекулярно-генетических методов.

Длительное время цитогенетическое исследование материала плода являлось наиболее частым методом пренатальной диагностики хромосомных аномалий [6]. Тем не менее, стандартное кариотипирование обнаруживает лишь крупные хромосомные перестройки размером более 5-10 млн п.н., тогда как хромосомный микроматричный анализ (ХМА) позволяет определять не только ХА, выявляемые цитогенетическим исследованием, но и делеции и дупликации размером от 50 до 100 т. п.н. [7]. ХМА – молекулярно-генетический метод, основанный на полногеномной амплификации и гибридизации фрагментов ДНК пациента с олигонуклеотидами микроматрицы. В последние годы метод находит все более широкое применение в пренатальной диагностике. Крупные проспективные и ретроспективные исследования продемонстрировали увеличение на 5–10% количества обнаруженных клинически значимых вариаций числа копий (copy number variation – CNV) у плодов с ультразвуковыми маркерами ХА в сравнении со стандартным кариотипированием [8, 9, 10] . Кроме того, в обзоре Grande с соавт., включающем оценку 17 исследований, установлено, что ХМА дает диагностический прирост в 5% в группе плодов с изолированным увеличением толщины воротникового пространства более 3,5 мм [11]. Весомым преимуществом ХМА является способность точно определить область дисбаланса: границы задействованной области могут быть точно очерчены, а генетическая последовательность дополнительно оценена [12]. К ограничениям метода относится невозможность детекции сбалансированных структурных перестроек (транслокации, инверсии) и низкоуровнего мозаицизма (менее 15%) по сравнению с традиционным цитогенетическим исследованием.

В отношении детекции распространенных анеуплоидий, таких как синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Патау и т.д. ХМА считается эквивалентным стандартному кариотипированию [10], а поскольку ХМА не требует активно делящихся клеток, его применение возможно при анализе биоматериала плода (например, амниотической жидкости, плаценты).

Американская коллегия акушеров и гинекологов и Общество медицины матери и плода рекомендуют проведение ХМА в качестве генетического тестирования первого уровня при обнаружении у плода ультразвуковых маркеров ХА и пороков развития при согласии на получение материала путем инвазивной пренатальной диагностики (ИПД) [13, 14]. ХМА имеет более высокое разрешение (примерно в 100 раз выше разрешения цитогенетического исследования), что обеспечивает более высокую частоту обнаружения хромосомных перестроек. Микрохромосомные аномалии, как правило, не ассоциированы с возрастом матери, и применение ХМА в пренатальной диагностике не должно быть обосновано возрастом родителей [14].

В настоящей статье представлены два клинических случая, демонстрирующих эффективность современных молекулярно-генетических исследований в скрининге (НИПТ) и диагностике (ХМА) хромосомных перестроек при пренатальной диагностике.

Пациенты и методы

Маршрутизация пациентов. Согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»» каждой пациентке проведен пренатальный скрининг I триместра, включающий определение уровня материнских сывороточных маркеров и проведение ультразвукового исследования (УЗИ) с последующим расчетом рисков ХА плода, задержки роста плода, преждевременных родов и преэклампсии. Согласно приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 31.11.2021 №1181 «Об организации проведения современных молекулярно-генетических исследований в городе Москве беременным женщинам и супружеским парам с отягощенным анамнезом», беременным женщинам выполнен полногеномный НИПТ. При определении высокого риска ХА по результатам пренатального скринин-

га I триместра и/или по результатам НИПТ пациенткам рекомендована ИПД с дальнейшим цитогенетическим исследованием материала плода (приказ МЗ РФ от 20.10.2020 №1130н) и ХМА (приказ ДЗМ от 31.11.2021 №1181). Все обследованные подписали информированное добровольное согласие.

Методика НИПТ. Экспериментальные этапы НИПТ проводили в соответствии с оригинальным протоколом BGI NIFTY: из образцов плазмы крови, полученных двухстадийным центрифугированием, с использованием набора реактивов для экстракции нуклеиновых кислот (Nucleic Acid Extraction Kit, BGI Biotechnology) провели выделение внеклеточной ДНК. Далее образцы внеклеточной ДНК использовали для создания библиотек с применением набора реактивов для неинвазивного обнаружения трисомии плода (Detection Kit for Noninvasive Fetal Trisomy Test (Combinatorial Probe-Anchor Synthesis Sequencing Method), BGI Biotechnology). Полученные библиотеки секвенировали с использованием набора расходных материалов и реактивов для секвенирования (Universal Reaction Kit for Sequencing (Combinatorial Probe-Anchor Synthesis Sequencing Method), BGI Biotechnology) и платформы BGISEQ-500 (BGI Group, Китай). Биоинформатическая обработка и анализ полученных данных секвенирования проводили с использованием оригинального программного обеспечения (BGI Group, Китай).

Методика ХМА. Для проведения ХМА использовали чипы высокой плотности Agilent SurePrint G3 human aCGH array 8*60K. Подготовительный этап включал стадии мечения (98°C – 3 мин; 37°C – 2 часа, 65°C – 10 мин), гибридизации (67°C 20-24 часа) и отмывки ДНК согласно протоколам производителя. Анализ данных проведен с использованием программного обеспечения Agilent CytoGenomics (версия 5.0). Анализ изменения числа копий CNVs (copy number variations) проводили с использованием следующих баз данных: OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) (https://omim.org/), DGV (Database of Genome Variants) (http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home?ref=GRCh37/hg19), ClinVar (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/) и DECIPHER (https://www.deciphergenomics.org/).

Использовалась следующая классификация CNV согласно рекомендациям The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и The Clinical Genome Resource: патогенные, вероятные патогенные, неопределенного значения, вероятные доброкачественные и доброкачественные [15]. Для записи результата использовалась международная номенклатура ISCN2020 (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature).

Результаты

Клинический случай 1

Пациентка Р., 37 лет. Настоящая беременность третья, наступила самостоятельно.

В анамнезе две беременности: в 2010 году беременность протекала без осложнений, завершилась срочными родами здоровой девочкой; в 2021 году прерывание беременности по медицинским показаниям в связи с множественными пороками развития плода на сроке 15 недель.

Во время настоящей беременности проведен пренатальный скрининг I триместра в 13 недель 1 день, определены высокие риски ХА плода. Риск трисомии хромосомы 21 составил 1:20, трисомии хромосомы 18 – 1:47, трисомии хромосомы 13 – 1:15. При УЗИ у плода выявлены ретрогнатия, латеральная расщелина, гипертелоризм, лучевая косорукость, отклонение электрической оси сердца. При консультации врача-генетика пациентке рекомендовано проведение ИПД, от которой пациентка отказалась. Согласно приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 31.11.2021 №1181 беременной женщине проведен НИПТ, по результатам которого установлен высокий риск трисомии хромосомы 8 (**рис. 1**).

При контрольном УЗИ у плода выявлены увеличение шейной складки, вентрикуломегалия и укорочение бедренных костей. Повторно предложено проведение ИПД, на которую пациентка согласилась. Выполнен амниоцентез и проведено цитогенетическое исследование материала. При стандартном кариотипировании на коротком плече хромосомы 21 определен дополнительный материал, кариотип плода 46,ХУ,der(21)t(?;21) (**рис. 2**).

В дополнение к стандартному цитогенетическому исследованию клеток плода, согласно приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 31.11.2021 №1181, проведены ХМА клеток амниотической жидкости и цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови беременной женщины с целью уточнения происхождения дополнительного генетического материала. По данным ХМА обнаружена дупликация длинного плеча (q) хромосомы 8 (**рис. 3**) с позиции 74325115 до позиции 146280020, захватывающая регионы с 8q21.11 по 8q24.3 размером: 71,954,905 п. н. В базах данных ClinVar и DECIPHER обнаруженная дупликация определена как патогенная, связанная с задержкой развития и характерным фенотипом (в том числе с пороками развития плода).

У самой беременной женщины по результатам цитогенетического исследования обнаруже-

ны две реципрокные транслокации между хромосомами 1 и 5 и между хромосомами 8 и 21, кариотип 46,XX,t(1;5)(q21;q31),t(8;21)(q13;p13) (**рис. 4**). Таким образом, дополнительный генетический материал на хромосоме 21 плода является частью длинного плеча хромосомы 8 и имеет материнское происхождение. Короткое плечо хромосомы 21 не содержит структурных генов, поэтому обнаружить перестройки данного плеча с использованием ХМА не представляется возможным.

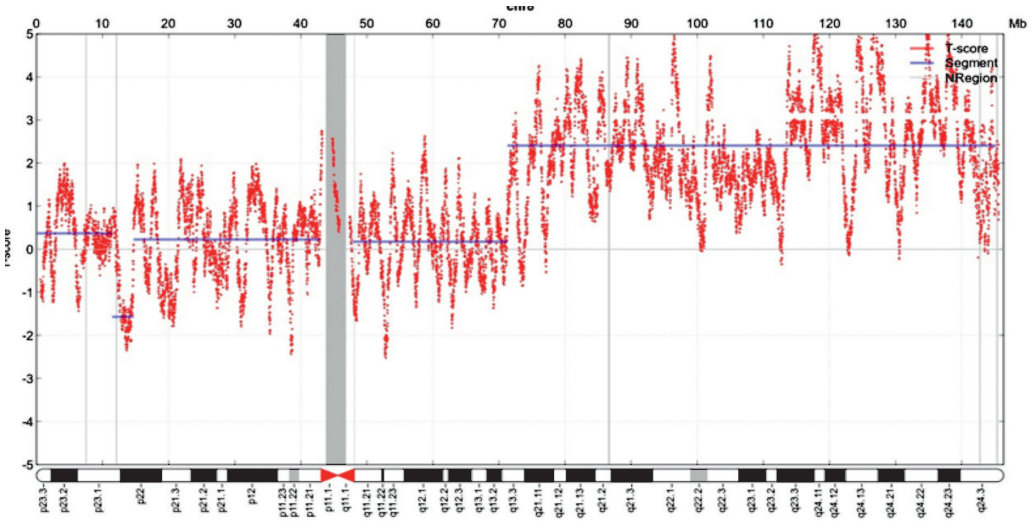

Рис. 1. Результат секвенирования хромосомы 8 (выявлен высокий риск трисомии хромосомы 8).

Fig. 1. Chromosome 8 sequencing result (high risk of trisomy 8 detected).

Рис. 2. Результат цитогенетического исследования клеток амниотической жидкости пациентки Р.

Fig. 2. The result of a cytogenetic study of amniocytes of patient P.

Пациентка направлена на перинатальный консилиум, по заключению которого прогноз для здоровья плода определен как неблагоприятный, однако семья приняла решение пролонгировать беременность. Беременность завершилась срочными оперативными родами в 39 недель, новорожденный с диагностированным врожденным пороком сердечно-сосудистой системы (тетрада Фалло) переведен в Городскую клиническую больницу № 15 им. О.М. Филатова.

Клинический случай 2

Пациентка Н., 32 года. Настоящая беременность вторая, наступила самостоятельно.

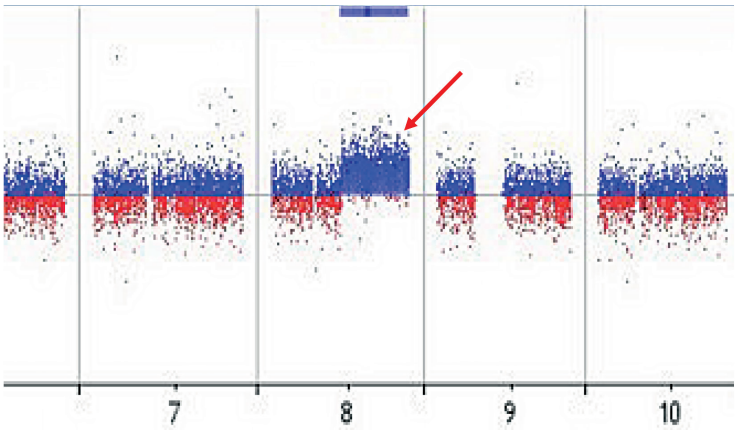

Рис. 3. Результат ХМА клеток амниотической жидкости пациентки Р. (представлены хромосомы 7,8,9,10)

Fig. 3. CMA result of amniocyte cells of patient P. (chromosomes 7,8,9,10 are shown).

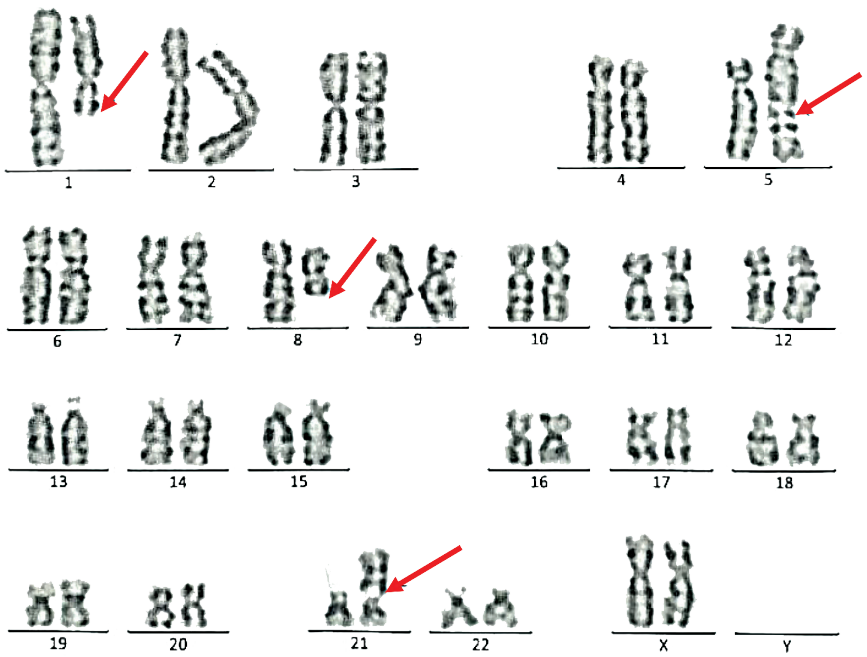

Рис. 4. Результат цитогенетического исследования лимфоцитов периферической крови пациентки Р. (стрелками указаны транслокации между хромосомами 1 и 5 и между хромосомами 8 и 21).

Fig.4. The result of a cytogenetic study of peripheral blood lymphocytes of patient R. (arrows indicate translocations between chromosomes 1 and 5 and between chromosomes 8 and 21).

В анамнезе одна беременность, которая закончилась внутриутробной гибелью плода на раннем сроке, в связи с чем пациентке проведено цитогенетическое исследование, в результате которого определен кариотип 46,XX,t(11;22)(q23;q11,2) – установлено носительство реципрокной транслокации между хромосомами 11 и 22. Диагностированная транслокация относится к наиболее частым неробертсоновским рекуррентным реципрокным транслокациям [16].

Во время настоящей беременности проведен пренатальный скрининг I триместра беременности в 13 недель, определены следующие риски ХА плода: риск трисомии хромосомы 21 составил 1:94, трисомии хромосомы 18 – 1:1100, трисомии хромосомы 13 – 1:1710, беременная определена в группу высокого риска ХА плода; при УЗИ выявлена микрогнатия. При консультации врача-генетика пациентке рекомендовано проведение ИПД, от которого она отказалась.

Согласно приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 31.11.2021 №1181 беременной женщине проведен НИПТ и установлен высокий риск микрохромосомной перестройки у плода (dup(11q23.3-q25)) – дупликации региона q23.3-q25 хромосомы 11 (**рис. 5**). При «ручной» обработке результатов можно также предположить наличие перицентромерной микродупликации на длинном плече хромосомы 22 (**рис. 6**), однако определение структурной перестройки в этой области является ограничением метода в связи с тем, что используемая технология НИПТ не валидирована для нее.

В сроке 16-17 недель беременности после повторной рекомендации о проведении ИПД пациентке выполнен амниоцентез и проведено цитогенетическое

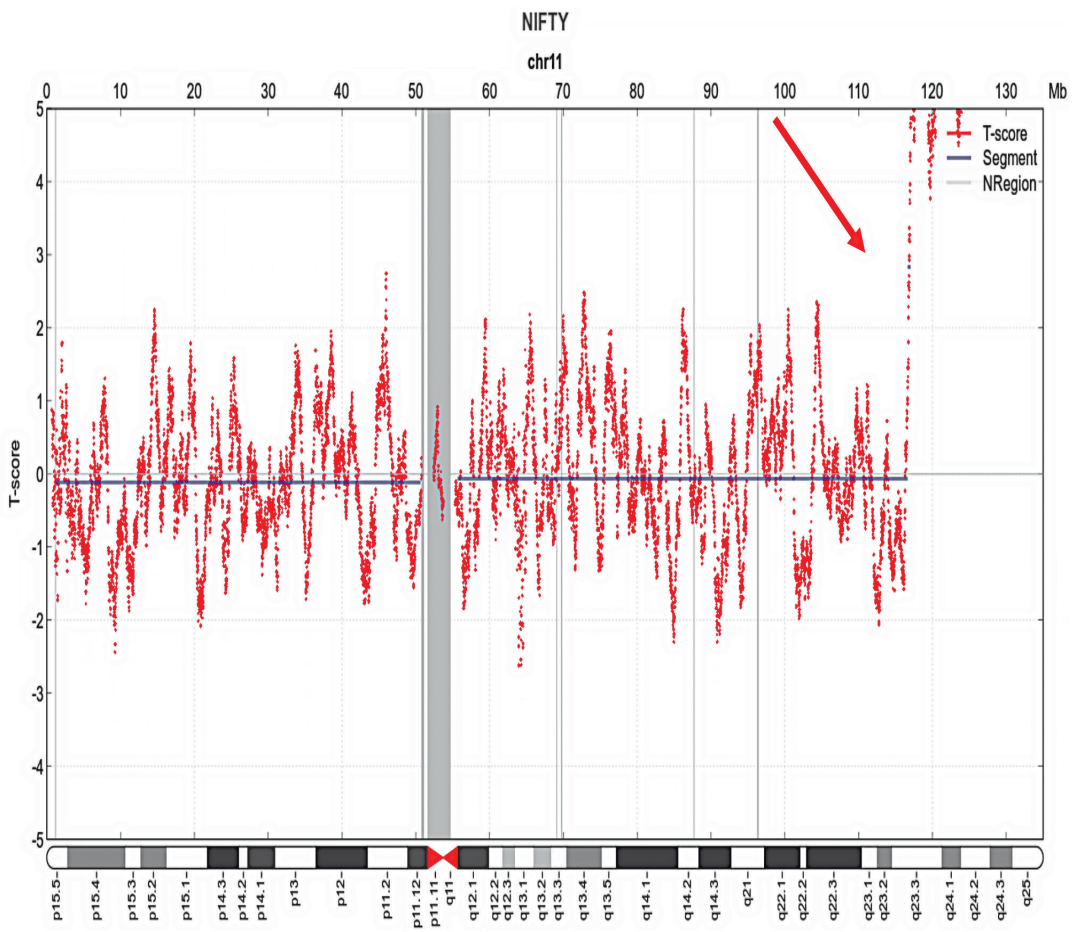

Рис. 5. Результат секвенирования хромосомы 11 (выявлен высокий риск микрохромосомной перестройки).

Fig. 5. Chromosome 11 sequencing result (high risk of microchromosomal rearrangement revealed).

https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.03.24-34 ***Medical genetics* 2023. Vol. 22. Issue 3**

исследование полученного материала. В результате цитогенетического исследования определено наличие дериватной хромосомы 22, кариотип плода – 47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)mat (**рис. 7**).

В дополнение к стандартному цитогенетическому исследованию, согласно приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 31.11.2021 №1181, проведен ХМА клеток амниотической жидкости, полученной

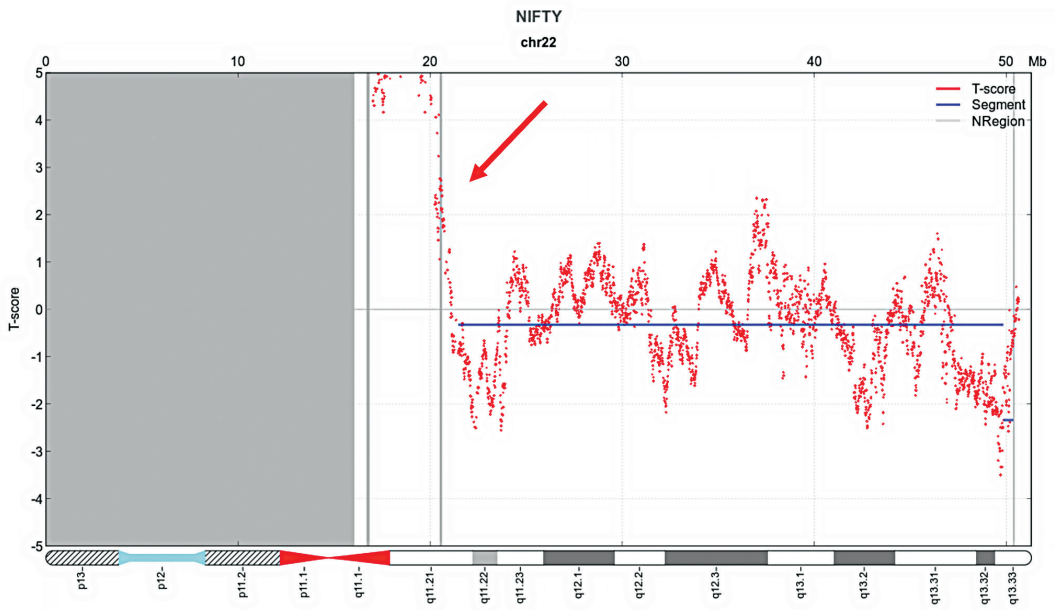

Рис. 6. Результат секвенирования хромосомы22 (дупликация в длинном плече хромосомы 22).

Fig. 6. Chromosome 22 sequencing result (duplication in the long arm of chromosome 22).

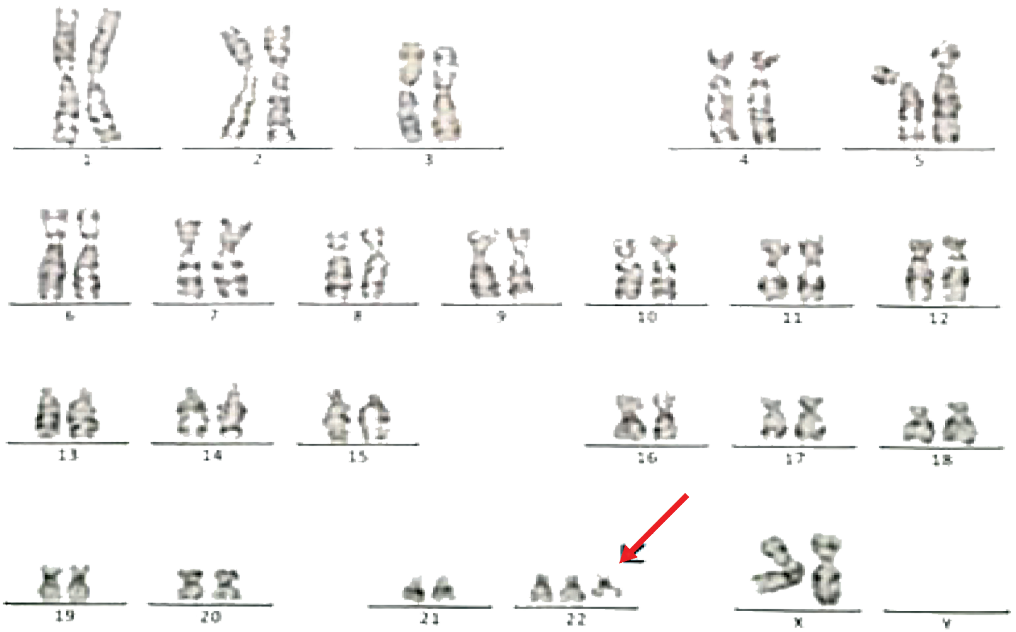

Рис. 7. Результат цитогенетического исследования амниоцитов пациентки Н.

Fig. 7. The result of a cytogenetic study of amniocytes of patient N.

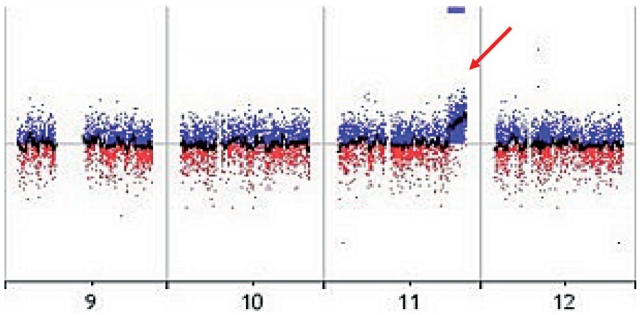

Рис. 8. Результат ХМА клеток амниотической жидкости пациентки N. (представлены хромосомы 9,10,11,12).
Fig. 8. CMA result of amniocytes of patient N. (chromosome 9,10,11,12 are shown).

при ИПД. По результатам ХМА установлена дупликация региона q23.3 - q25 хромосомы 11 (**рис. 8**). В литературе установленная редкая микроструктурная перестройка описана как синдром Эмануэль (Emanuel syndrome; OMIM 609029), для нее характерны лицевые аномалии (микрогнатия), пороки сердечно-сосудистой системы (дефекты межпредсердной и межжелудочковых перегородок), аномалии желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, половых органов, у всех пациентов – задержка психомоторного развития [16]. Микродупликация на хромосоме 22 классифицирована как вариант неизвестной клинической значимости, в связи с чем не была вынесена в заключение согласно рекомендациям [15] (можно не выносить в заключения доброкачественные структурные перестройки и перестройки неизвестной клинической значимости).

Пациентка направлена на перинатальный консилиум, по заключению которого прогноз для здоровья плода определен как неблагоприятный. Семья приняла решение прервать беременность по медицинским показаниям в сроке 19 недель.

Супружеские пары со сбалансированными хромосомными перестройками имеют повышенный риск образования гамет с хромосомными нарушениями и, соответственно, повышенный риск зачатия ребенка с аномальным кариотипом. Вероятность формирования зигот с ХА зависит от характера дисбаланса и хромосом, вовлеченных в транслокацию, и может варьировать от 5% до 50%. При планировании беременности у пар с носительством реципрокной транслокации риск зачатия плода с аномальным кариотипом рассчитывается индивидуально, а на пренатальном этапе возможно назначение НИПТ и ХМА с целью своевременной диагностики ХА [17, 18].

Заключение

Описанные клинические случаи демонстрируют важность применения дополнительных молекулярно-генетических методов в пренатальной диагностике. Включение НИПТ в алгоритм пренатального скрининга позволяет беременным женщинам получить объективную информацию о состоянии плода на ранних сроках беременности и принять решение о проведении ИПД, а применение ХМА позволяет подтвердить наличие хромосомных перестроек, которые невозможно выявить стандартным цитогенетическим методом.

Носительство сбалансированных хромосомных перестроек может служить показанием для назначения полногеномного НИПТ и ХМА для своевременной диагностики структурных ХА у плода и определения оптимальной акушерской тактики.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудников лаборатории ООО «Эвоген» за проведение лабораторной работы: Леонову В.С., Золотопуп А.А., Голованову М.А., Панферову А.А., Айдарову В.И., Криницыну А.А, а также сотрудников Цитогенетической лаборатории ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ и заведующую лабораторией Дубровину Е.В.

EVOGEN-НИПТ

Высокоточный скрининговый метод оценки риска хромосомных аномалий плода

Высокотехнологичность

Метод высокопроизводительного секвенирования NGS - next generation sequencing

01 **Своевременность**
Проводится уже с 10 недели беременности

02 **Качество**
Сочетание современных технологий и научных знаний

03 **Комфорт**
Необходимо всего 10 мл крови из вены

04 **Безопасность**
Метод неинвазивный, безопасен для мамы и малыша

05 **Точность**
Чувствительность и специфичность теста более 99%

06 **Скорость**
Результат в течение 10 рабочих дней

Спектр тестируемой патологии EVOGEN-НИПТ

Выявление частых хромосомных нарушений

- Трисомия 21 (синдром Дауна)
- Трисомия 18 (синдром Эдвардса)
- Трисомия 13 (синдром Патау)

Выявление нарушений других хромосом

Выявление нарушений половых хромосом

Выявление микрохромосомных нарушений[1]

- Микроделеции/дупликации
- Более 60 синдромов

Даже небольшие структурные нарушения хромосом могут вызывать серьезные врожденные пороки развития и умственную отсталость

[1]Ограничения: микрохромосомные перестройки размером менее 7 млн пар нуклеотидов; хромосомные аномалии, не входящие в спектр тестируемой патологии

Возможно применение EVOGEN-НИПТ при:
Двуплодной беременности (оценивается риск частых хромосомных нарушений), беременности с использованием донорской яйцеклетки и при суррогатном материнстве

Варианты EVOGEN-НИПТ

СТАНДАРТ	• Неинвазивный пренатальный ДНК-тест плода по крови матери на наличие трисомий 21,18,13	• Анеуплоидий X, Y • Определение пола плода
БАЗОВЫЙ ДВОЙНЯ	• Неинвазивный пренатальный ДНК-тест плода по крови матери на наличие трисомий 21,18,13 при беременности двойней	
РАСШИРЕННЫЙ	• Неинвазивный пренатальный ДНК-тест плода по крови матери на наличие трисомий 21,18,13,9,16,22 • 60 микроделеций/дупликаций	• Анеуплоидий X, Y • Определение пола плода

Литература

1. Капланова М.Т., Галактионова А.М., Баранова Е.Е. и др. Оценка медико-экономической эффективности внедрения неинвазивного пренатального теста: международный опыт. *Вестник РАМН* 2022; 77(4). doi: 10.15690/vramn2006
2. Оленев А.С., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В. и др. Международный опыт организации проведения неинвазивного пренатального теста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2021; 20(1): 129-137. doi: 10.20953/1726-1678-2021-1-129-137
3. Оленев А.С., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В. и др. Случайные находки при использовании полногеномного неинвазивного пренатального теста: клинические и этические аспекты. *Проблемы репродукции* 2021; 27(1): 78-87. doi:10.17116/repro20212701178
4. Bedei I., Wolter A., Weber A., et al. Chances and Challenges of New Genetic Screening Technologies (NIPT) in Prenatal Medicine from a Clinical Perspective: A Narrative Review. *Genes (Basel)* 2021; 12(4): 501. doi: 10.3390/genes12040501
5. Zaninović L., Bašković M., Ježek D. et al. Validity and Utility of Non-Invasive Prenatal Testing for Copy Number Variations and Microdeletions: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(12): 3350. doi:10.3390/jcm11123350
6. Van den Veyver I.B. Recent advances in prenatal genetic screening and testing. F1000Res. 2016; 5: 2591. doi: 10.12688/f1000research.9215.1.
7. Liu X., Liu S., Wang H., Hu T. Potentials and challenges of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Front Genet.* 2022 Jul 26; 13: 938183. doi: 10.3389/fgene.2022.938183
8. Shaffer L.G., Rosenfeld J.A., Dabell M.P., et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenatal Diagnosis* 2012; 32(10): 986-95. doi: 10.1002/pd.3943
9. Srebniak M.I., Diderich K.E., Joosten M., et al. Prenatal SNP array testing in 1000 fetuses with ultrasound anomalies: causative, unexpected and susceptibility CNVs. *European Journal of Human Genetics* 2015; 24(5): 645-51. doi: 10.1038/ejhg.2015.193
10. Wapner R.J., Martin C.L., Levy B., et al. Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis. *New England Journal of Medicine* 2012; 367(23): 2175-84. doi: 10.1056/nejmoa1203382
11. Grande M., Jansen F.A.R., Blumenfeld Y.J., et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2015; 46(6): 650-8. doi: 10.1002/uog.14880
12. Levy B., Wapner, R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertility and sterility* 2018; 109(2): 201-212. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.005
13. Dugoff L., Norton M.E., Kuller J.A. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; 215(4): B2-9. doi:10.1016/j.ajog.2016.07.016
14. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(6): 1374-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000438962.16108.d1.
15. Riggs E.R., Andersen E.F., Cherry A.M., et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med*. 2020; 22(2): 245-257. doi: 10.1038/s41436-019-0686-8.
16. Антоненко В.Г., Светличная Д.В., Журкова Н.В. и др. Случай синдрома Эмануэль у новорожденной девочки с врожденным пороком сердца. *Медицинская генетика* 2019; 18(9): 34-39. doi: 10.25557/2073-7998.2019.09.34-39
17. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно-практические аспекты. СПб: Издательство Н-Л, 2006. 640 с.
18. Шилова Н.В. Аутосомные реципрокные транслокации: пренатальная селекция, сегрегация и оценка эмпирического риска рождения жизнеспособного ребенка с хромосомным дисбалансом при семейном носительстве. *Медицинская генетика* 2018; 17(1): 41-49. doi: 10.25557/2073-7998.2018.01.41-49

References

1. Kaplanova M.T., Galaktionova A.M., Baranova E.E., Sagaydak O.V., Belenikin M.S., Denisov A.G. Otsenka mediko-ekonomicheskoy effektivnosti vnedreniya neinvazivnogo prenatal'nogo testa: mezhdunarodnyy opyt [Non-Invasive Prenatal Testing: the International Experience of Medical and Economic NIPT Efficiency Evaluation]. *Vestnik RAMN [Annals of the Russian academy of medical sciences]* 2022; 77(4): 276-284. doi: 10.15690/vramn2006 (In Russ.)
2. Olenev A.S., Baranova E.E., Sagaydak O.V., Galaktionova A.M., Belenikin M.S., Gnetetskaya V.A., Zobkova G.Yu., Kosova E.V., Makarova M.V., Songolova E.N. Mezhdunarodnyy opyt organizatsii provedeniya neinvazivnogo prenatal'nogo testa [International experience in organizing non-invasive prenatal testing]. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)* 2021; 20(1): 129-137. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-129-137 (In Russ.)
3. Olenev A.S., Baranova E.E., Sagaydak O.V., Kuznetsova E.S., Galaktionova A.M., Kaplanova M.T., Belenikin M.S., Gnetetskaya V.A., Songolova E.N. Sluchaynyye nakhodki pri ispol'zovanii polnogenomnogo neinvazivnogo prenatal'nogo testa: klinicheskiye i eticheskiye aspekty [Random findings in the use of a whole genome noninvasive prenatal test: clinical and ethical aspects]. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)* 2021; 27(1): 78-87. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20212701178
4. Bedei I., Wolter A., Weber A., et al. Chances and Challenges of New Genetic Screening Technologies (NIPT) in Prenatal Medicine from a Clinical Perspective: A Narrative Review. *Genes (Basel)* 2021; 12(4): 501. doi: 10.3390/genes12040501
5. Zaninović L., Bašković M., Ježek D. et al. Validity and Utility of Non-Invasive Prenatal Testing for Copy Number Variations and Microdeletions: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(12): 3350. doi:10.3390/jcm11123350
6. Van den Veyver I.B. Recent advances in prenatal genetic screening and testing. F1000Res. 2016 Oct 28; 5: 2591. doi: 10.12688/f1000research.9215.1.
7. Liu X., Liu S., Wang H., Hu T. Potentials and challenges of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Front Genet.* 2022 Jul 26; 13: 938183. doi: 10.3389/fgene.2022.938183
8. Shaffer L.G., Rosenfeld J.A., Dabell M.P., et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenatal Diagnosis* 2012; 32(10): 986-95. doi: 10.1002/pd.3943
9. Srebniak M.I., Diderich K.E., Joosten M., et al. Prenatal SNP array testing in 1000 fetuses with ultrasound anomalies: causative, unexpected and susceptibility CNVs. *European Journal of Human Genetics* 2015; 24(5): 645-51. doi: 10.1038/ejhg.2015.193
10. Wapner R.J., Martin C.L., Levy B., et al. Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis. *New England Journal of Medicine* 2012; 367(23): 2175-84. doi: 10.1056/nejmoa1203382
11. Grande M., Jansen F.A.R., Blumenfeld Y.J., et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2015; 46(6): 650-8. doi: 10.1002/uog.14880

12. Levy B., Wapner, R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertility and sterility* 2018; 109(2): 201-212. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.005
13. Dugoff L., Norton M.E., Kuller J.A. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; 215(4): B2-9. doi:10.1016/j.ajog.2016.07.016
14. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(6): 1374-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000438962.16108.d1.
15. Riggs E.R., Andersen E.F., Cherry A.M., et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med*. 2020; 22(2): 245-257. doi: 10.1038/s41436-019-0686-8.
16. Antonenko V.G., Svetlychnaya D.V., Djurcova N.V., Haritonova N.A., Shilova N.V. Sluchay sindroma Emanuel' u novorozhdennoy devochki s vrozhdennym porokom serdtsa [A case of Emanuel syndrome on a newborn girl with congenital heart defect]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]* 2019; 18(9): 34-39. (In Russ.) https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.09.34-39
17. Baranov V.S., Kuznetsova T.V. Tsitogenetika embrional'nogo razvitiya cheloveka: Nauchno-prakticheskiye aspekty Tsitogenetika embrional'nogo razvitiya cheloveka: Nauchno-prakticheskiye aspekty [Cytogenetics of human embryonic development: Scientific and practical aspects]. SPb: Izdatel'stvo N-L [St. Petersburg: Publishing house N-L]. 2006. 640 p. (In Russ.)
18. Shilova N.V. Autosomnyye retsiproknyye translokatsii: prenatal'naya selektsiya, segregatsiya i otsenka empiricheskogo riska rozhdeniya zhiznesposobnogo rebenka s khromosomnym disbalansom pri semeynom nositel'stve [Autosomal reciprocal translocations: prenatal selection, segregation and assessment of empirical risks for reciprocal translocation carriers of having a liveborn child with chromosome imbalance]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]* 2018; 17(1): 41-49. (In Russ.) https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.01.41-49