

Направление на неинвазивный пренатальный скрининг

! ВСЕ ПОЛЯ ОБЯЗАТЕЛЬНЫ К ЗАПОЛНЕНИЮ

Данные пациента

ЗАПОЛНИТЬ ПЕЧАТНЫМИ БУКВАМИ

Фамилия _____

Имя _____ Отчество _____

Дата рождения _____

Рост(см) _____ Вес(кг) _____

Телефон _____

Эл.почта _____

Информация о направителе

Направившее учреждение _____

Направивший врач (ФИО) _____

Адрес медицинского учреждения _____

Беременность

Срок беременности по УЗИ на момент взятия крови **! не менее 10 недель** _____ недель

Первый день последней менструации _____

Количество плодов 1 2

Двойня бихориальная монохориальная

Беременность в результате ЭКО да нет

Состояние здоровья пациента

Получала переливание донорской крови в течение года Нет Да

Получала терапию гепарином в течение 24 часов Нет Да

Получала терапию человеческим сывороточным альбумином /иммунотерапию в течение 4 недель Нет Да

Установлена гибель одного из плодов в течение 8 недель Нет Дата остановки развития плода _____

Заполняется при беременности в результате ЭКО:

Суррогатное материнство да нет

Донорство ооцитов да нет

Возраст матери на момент пункции _____ лет

Показания для проведения теста

Диагностированная хромосомная патология плода/ребенка в предыдущих беременностях Нет Да, указать _____

Повышенный риск хромосомной патологии по результатам комбинированного скрининга Нет Да, указать расчетный риск _____

Поздний репродуктивный возраст Нет Да

Выбор теста

- First Test**
(Синдромы: Дауна, Эдвардса, Патау, Шерешевского-Тернера, трисомия X, Клайнфельтера, Джейкобса, ХХУУ)
- First Test Medium**
(Синдромы: Дауна, Шерешевского-Тернера, трисомия X, Клайнфельтера, Джейкобса, ХХУУ)
- First Test Light**
(Синдромы: Дауна, Эдвардса, Патау)
- First Test 21**
(Синдром Дауна)

Узнать пол плода** (при одноплодной беременности***) Нет Да

** В случае отсутствия отметки пол указывается в заключении по умолчанию
 *** При двуплодной беременности возможно проведение только исследований First Test Light или First Test 21

Дата забора крови

Подтверждаю, что пробирка с биоматериалом промаркирована при мне, анкетные данные указаны верно:

Дата: _____

Подпись пациента: _____

Информированное согласие пациента на проведение неинвазивного пренатального тестирования плода на наличие анеуплоидий First Test

Фамилия _____

Имя _____ Отчество _____

Дата рождения

Общая информация

Неинвазивный пренатальный тест (НИПТ) — это современный метод скрининга беременных женщин, который позволяет выявить группу высокого риска по исследуемым хромосомным аномалиям. В основе теста анализ свободно циркулирующей плодной ДНК в крови беременной женщины.

Низкий риск при НИПТ — это результат исследования, который показывает, что вероятность наличия у плода хромосомных аномалий (по исследуемым хромосомам) не превышает установленные пороговые значения (1 к 1000). Это означает, что беременность относится к группе низкого риска.

Высокий риск при НИПТ — это результат исследования, который показывает, что вероятность наличия у плода хромосомных аномалий превышает установленные пороговые значения. В таком случае беременность относится к группе высокого риска по выявленным хромосомным синдромам, и результаты скрининга требуют обязательной консультации врача-генетика, а также дополнительных методов диагностики для подтверждения или исключения диагноза.

Цель исследования

Выявление риска изменения числа копий исследуемых хромосом (трисомии 21, а также 18, 13 и анеуплоидии X,Y) в зависимости от варианта исследования у плода с 10-ти недель беременности.

Метод исследования

1. Общая характеристика метода

Неинвазивное пренатальное тестирование (НИПТ) является скрининговым методом оценки риска хромосомной патологии плода.

Как и любой скрининговый метод, НИПТ имеет определённую вероятность получения ложноположительных результатов (когда тест указывает на высокий риск хромосомной патологии при нормальном наборе хромосом у плода) и ложноотрицательных результатов (когда определяется низкий риск при наличии хромосомной патологии у плода).

Суммарная вероятность таких исходов варьируется ориентировочно от 0,1% до 5% в зависимости от анализируемой хромосомной аномалии.

НИПТ не является диагностическим методом. Полученные результаты отражают оценку вероятности (риска) определённых хромосомных аномалий и не могут рассматриваться как окончательный диагноз.

При получении результата высокого риска рекомендуется подтверждение с использованием методов инвазивной пренатальной диагностики (биопсия хориона, амниоцентез и др.) по назначению врача.

2. Клинические обстоятельства, при которых может быть рекомендовано проведение НИПТ

- НИПТ может быть рекомендован беременной женщине при наличии факторов, повышающих риск хромосомной патологии у плода, включая:
 - повышенный возрастной риск (возраст беременной женщины 35 лет и старше);
 - высокий риск по результатам биохимического скрининга при отсутствии ультразвуковых маркеров хромосомной патологии у плода;
 - невозможность проведения стандартного комбинированного скрининга I триместра беременности;
 - наличие в анамнезе беременности, во время которой диагностированы синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Патау или другие хромосомные аномалии;

3. Спектр выявляемых хромосомных аномалий

Перечень выявляемых хромосомных аномалий зависит от выбранной панели исследования.

В зависимости от выбранного варианта исследования, результат может включать информацию о рисках наличия следующих хромосомных патологий:

- синдром Дауна;
- синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Патау;
- синдром Дауна, синдром Шерешевского-Тернера, Трисомия X, синдром Клайнфельтера, синдром Джейкобса, синдром ХХУУ (определение пола плода);
- синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Патау, синдром Дауна, синдром Шерешевского-Тернера, Трисомия X, синдром Клайнфельтера, синдром Джейкобса, синдром ХХУУ (определение пола плода).

Проведение данного исследования не исключает наличие у плода других хромосомных аномалий, а также:

- структурных перестроек хромосом;
- микроделений и микродупликаций;
- моногенных заболеваний;
- врождённых пороков развития иной природы.

НИПТ не заменяет комбинированный пренатальный скрининг I триместра, а также плановые ультразвуковые обследования в сроки, установленные клиническими рекомендациями.

Во время беременности в кровотоке матери высвобождается внеклеточная ДНК из клеток внешней зародышевой оболочки плода - плаценты (cfDNA). В результате в материнском кровотоке среди внеклеточной ДНК из собственных клеток циркулирует также и ДНК плода (количество плодной ДНК зависит от срока беременности). Всю циркулирующую внеклеточную ДНК выделяют из крови матери и анализируют методом высокопроизводительного секвенирования, подсчитывается хромосомное соотношение cfDNA к референсным значениям контрольной, при этом рассчитывается к статистическому показателю используется статистический показатель Z-score (Z-оценка). Формула выглядит так:

$$Z = (\text{Доля хромосомы_в_образце} - \text{Средняя доля_в_контроле}) / \text{Стандартное отклонение в контроле.}$$

Весь геном разбивается на «окна». Для каждого окна подсчитывается количество фрагментов ДНК. Для хромосомы-мишени (например, 21) рассчитывается количество прочтений, приходящихся на нее, относительно общего числа прочтений. Это значение сравнивается с референсной выборкой (контрольной группой) зуплоидных (нормальных) образцов. Если Z-оценка превышает определенный порог, это сигнализирует о наличии анеуплоидии (трисомии).

Данные значения интерпретируют специалисты лаборатории, после чего по итогам неинвазивного пренатального тестирования выдается медицинское заключение врача-генетика.

В качестве исходного материала для исследования используется периферическая венозная кровь пациентки. Заключение по результату неинвазивного пренатального скрининга содержит информацию о наличии высокого или низкого риска хромосомной аномалии у плода.

Опциональность конкретного теста НИПТ определяется пациентом, исходя из следующих вариантов:

First Test	First Test Medium	First Test Light	First Test 21
Количество анализируемых синдромов — 8	Количество анализируемых синдромов — 6	Количество анализируемых синдромов — 3	Количество анализируемых синдромов — 1
Синдром Дауна	Синдром Дауна	Синдром Дауна	Синдром Дауна
Синдром Эдвардса	Синдром Эдвардса	Синдром Эдвардса	Синдром Эдвардса
Синдром Патау	Синдром Патау	Синдром Патау	Синдром Патау
Синдром Шерешевского-Тернера	Синдром Шерешевского-Тернера	Синдром Шерешевского-Тернера	Синдром Шерешевского-Тернера
Трисомия X	Трисомия X	Трисомия X	Трисомия X
Синдром Клайнфельтера	Синдром Клайнфельтера	Синдром Клайнфельтера	Синдром Клайнфельтера
Синдром Джейкобса (дисомия Y)	Синдром Джейкобса (дисомия Y)	Синдром Джейкобса (дисомия Y)	Синдром Джейкобса (дисомия Y)
Синдром ХХУУ	Синдром ХХУУ	Синдром ХХУУ	Синдром ХХУУ
Определение пола	Определение пола	Определение пола	Определение пола

Риски, связанные с исследованием (ограничение метода):

1. Биологические особенности метода

Метод НИПТ основан на анализе внеклеточной ДНК, циркулирующей в крови беременной женщины.

Значительная часть анализируемой внеклеточной ДНК плода происходит из клеток плаценты, которые поступают в кровотоки матери в результате апоптоза (естественной гибели клеток).

В большинстве случаев генетический материал плаценты соответствует генетическому материалу плода, поскольку они происходят из одной оплодотворенной яйцеклетки (зиготы). Однако возможны исключения.

В частности, при ограниченном плацентарном мозаицизме хромосомный состав клеток плаценты может отличаться от кариотипа плода, что может приводить к несоответствию результатов теста фактическому хромосомному набору плода.

2. Ситуации, при которых возможны ложноотрицательные результаты

НИПТ может быть ложноотрицательным, но не ограничиваясь, в частности, в следующих случаях:

- микроделеции или микродупликации небольших участков хромосом 21, 18, 13 и половых хромосом у плода;
- транслокационные формы нарушений исследуемых хромосом;
- мозаицизм у плода, вовлекающий исследуемые хромосомы;
- ограниченный плацентарный мозаицизм.

Проводимое исследование не направлено на выявление указанных генетических изменений.

3. Ограничения, связанные с кариотипом матери

При наличии изменений кариотипа у матери (включая мозаицизм, анеуплоидии или транслокации) результаты НИПТ могут быть недостоверными (включая ложноположительные или ложноотрицательные результаты).

Технология исследования не позволяет полностью разделить внеклеточную ДНК матери и плода, в связи с чем генетические особенности материнского кариотипа могут влиять на расчёт риска по соответствующим хромосомам.

4. Ограничения, связанные с фетальной фракцией

Достоверность исследования зависит от доли внеклеточной ДНК плода (фетальной фракции) в образце крови беременной женщины.

При индексе массы тела пациентки более 29 статистически увеличивается вероятность получения недостаточного уровня фетальной фракции для проведения исследования.

Приблизительно в 2% случаев результат исследования не может быть получен вследствие низкого содержания внеклеточной ДНК плода (фетальная фракция менее 3,5%).

В таких ситуациях рекомендуется повторная сдача крови на более позднем сроке беременности.

Повторное тестирование и транспортировка биоматериала в таких случаях для пациентки осуществляются бесплатно.

Низкий уровень фетальной фракции может рассматриваться как самостоятельный маркер повышенного риска хромосомной патологии. В случае повторного получения низкой фетальной фракции рекомендуется консультация врача-генетика для выбора альтернативного метода диагностики.

5. Технические ограничения исследования

В редких случаях (менее 1%) по техническим или биоинформатическим причинам невозможно получить результат исследования.

В таких ситуациях может потребоваться повторная сдача биоматериала. Срок

выполнения исследования при этом увеличивается. Повторное тестирование и транспортировка биоматериала для пациентки осуществляются бесплатно.

6. Ограничения клинической интерпретации

НИПТ не исключает наличие у плода врождённых пороков развития или других аномалий, не связанных с исследуемыми хромосомами. Исследование не заменяет плановое ультразвуковое обследование беременной женщины.

При наличии ультразвуковых маркеров патологии плода результаты НИПТ могут быть недостаточно информативными. Ультразвуковые признаки могут быть обусловлены:
— хромосомными аномалиями, не входящими в панель исследования;
— моногенными заболеваниями;
— структурными пороками развития;
— иными причинами.

В таких случаях рекомендуется консультация врача-генетика для выбора дальнейшей тактики диагностики.

7. Определение пола плода

Определение пола плода не является основной целью исследования и в ряде случаев может быть затруднено или искажено, в том числе при низком уровне фетальной фракции.

8. Достоверность анкетных данных

Корректность интерпретации результатов генетического исследования зависит от полноты и достоверности анкетных данных, предоставленных пациенткой. Ответственность исполнителя ограничивается корректностью выполнения лабораторного анализа и полнотой данных, предоставленных для проведения исследования.

9. Особенности исследования при многоплодной беременности

При двуплодной беременности возможно проведение только тестов First Test Light и First Test 21.

При многоплодной беременности исследование позволяет определить наличие или отсутствие Y-хромосомы (то есть наличие плода мужского пола), однако не позволяет установить, один или оба плода являются мужского пола.

10. Ограничения метода в отношении неанализируемых генетических состояний

Проводимое исследование направлено на выявление ограниченного перечня хромосомных аномалий, определяемых выбранной панелью тестирования. Отсутствие повышенного риска по результатам НИПТ не исключает наличие у плода других генетических заболеваний, включая:

- хромосомные аномалии, не входящие в панель исследования;
- структурные перестройки хромосом;
- микроделеционные и микродупликационные синдромы;
- моногенные заболевания;
- врождённые пороки развития иной природы.

НИПТ не предназначен для выявления всех возможных генетических заболеваний плода.

11. Ограничения использования результатов исследования

Результаты НИПТ должны интерпретироваться врачом с учётом клинических данных, включая:

- результаты ультразвукового обследования;
- результаты биохимического скрининга;
- данные анамнеза беременности;
- иные результаты медицинских исследований.

Решения о дальнейшей тактике ведения беременности принимаются лечащим врачом на основании совокупности клинической информации.

Лаборатория не принимает клинических решений и не несёт ответственности за медицинскую тактику, определяемую на основании результатов исследования.

Ниже в таблице представлены аналитические характеристики исследования:

Трисомия	Чувствительность	Специфичность	PPV*
T21 (Синдром Дауна)	99,17%	99,95%	92,19%
T18 (Синдром Эдвардса)	98,24%	99,95%	76,61%
T13 (Синдром Патая)	100%	96,96%	32,84%

Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 May;45(5):530-8.doi:10.1002/uog.14792

Чувствительность отражает способность теста верно определять высокий риск ХП (истинно положительный результат), а **специфичность** — способность теста верно определять низкий риск хромосомные патологии (истинно отрицательный результат)
*Положительное прогностическое значение (PPV) — это доля истинно положительных результатов теста.

Исследование не проводится в случаях:

Если у матери есть следующие из перечисленных ниже факторов, то провести исследование не представляется возможным.

- беременность менее 10 недель на момент забора крови (срок беременности по УЗИ);
- пересадка костного мозга, стволовых клеток или других органов в течение года, — диагностированное онкологическое заболевание;
- аллогенное переливание крови в течение одного года;
- терапия человеческим сывороточным альбумином в течение четырех недель;
- терапия гепарином в течение 24 часов;
- изменения хромосомного набора у беременной,
- гибель одного из плодов при многоплодной беременности (ранее чем через 8 недель после обнаружения замершего плода);
- беременности более чем двумя плодами;
- беременности двумя плодами с применением донорских программ (донорская яйцеклетка, суррогатное материнство).

Возможные варианты иных медицинских вмешательств и их последствия

Неинвазивное пренатальное тестирование плода на наличие анеуплоидий First Test является скрининговым исследованием и не является диагностическим тестом.

Отличие скрининга от диагностики заключается в том, что скрининг не ставит точный диагноз, а лишь выявляет группу риска исследуемых хромосомных патологий.

Инвазивные методы (диагностика)

Эти методы предполагают проникновение в полость матки или плодные структуры для получения биологического материала плода. Они дают окончательный диагноз в зависимости от назначенного врачом-генетиком объема исследования (кариотип, хромосомный микроматричный анализ, флуоресцентная гибридизация с мечеными зондами, полноэкзомное секвенирование), но сопряжены с некоторым риском осложнений, в частности потери беременности.

Метод	Срок беременности	Риск осложнений (потери беременности)	Точность метода, %
Биопсия хориона	10–14	0.2 – 0.5%	99-99,8
Амниоцентез	16–18	0.1 – 0.3%	99,8
Кордоцентез	18–22	1.0 – 2.0%	99,9

Вспомогательные и специализированные методы: 3D/4D УЗИ и Эхокардиография плода.

— **Риски:** Отсутствуют.

— **Результаты:** Детализированная визуализация лица и внутренних органов. Эхокардиография — «золотой стандарт» для диагностики врожденных пороков сердца.

- Я подтверждаю, что предоставленная мною информация верна.
- Я проинформирована о порядке и объеме проводимого исследования, сроках получения результатов, а также об ограничениях метода НИПТ. Мне разъяснены медицинские показания для проведения данного теста.
- Я понимаю, что НИПТ является не единственным методом пренатального скрининга. Данное исследование не заменяет комплексный биохимический пренатальный скрининг (I триместр, 11–13,6 недель) и не отменяет необходимость инвазивной диагностики (биопсия ворсин хориона, амниоцентез) при выявлении высокого риска хромосомной патологии у плода.
- Я проинформирована о необходимости проведения ультразвукового исследования помимо проведения НИПТ.
- Я согласна получить полную информацию по результатам исследования, в том числе при выявлении высокого риска хромосомной патологии у плода.
- Я предупреждена и осознаю, что результаты НИПТ не являются абсолютными, и поэтому он относится к скрининговым методам.
- Я понимаю, что отрицательный результат скринингового исследования не исключает наличия хромосомных аномалий, так как оно не является методом со 100%-ной точностью.
- Я осведомлена, что в силу технических особенностей метода НИПТ не предназначен для выявления сбалансированных транслокаций, делеций и дупликаций (микроделеционных синдромов), мозаицизма, триплоидий/тетраплоидий, а также моногенных болезней и патологий, не связанных с числовыми нарушениями хромосом.
- Я проинформирована о технической возможности определения пола плода по фетальной ДНК в крови матери.
- Я предупреждена, что определение пола может быть затруднено или ошибочно по причинам, не зависящим от качества работы лаборатории.
- Мне разъяснено, что результат НИПТ с заключением «высокий риск» не является медицинским основанием или прямым показанием для прерывания беременности. Данный результат расценивается как рекомендация для очной медико-генетической консультации и прохождения инвазивной пренатальной диагностики для верификации результата.
- Мне разъяснено, что результат НИПТ с заключением «низкий риск» не является основанием, чтобы не делать амниоцентез или прерывание беременности при наличии медицинских показаний.
- Я даю согласие, что при получении результатов, свидетельствующих в пользу высокого риска наличия у плода хромосомной аномалии и проведении уточняющей диагностики путем инвазивной процедуры с определением кариотипа плода, согласна предоставить Исполнителю результаты такого исследования;
- Я даю согласие после рождения ребёнка согласна сообщить пол и состояние здоровья новорожденного(ой);
- Я осведомлена, что все личные данные, касающиеся меня и моих родственников, так же, как и результаты генетического исследования, проводимого Исполнителем, конфиденциальны и не подлежат передаче другим лицам без моего согласия.
- Я даю согласие на сохранение и исследование моих не использованных образцов и обезличенных результатов теста в качестве контроля, валидации, а также научных целей, при условии сохранения конфиденциальности предоставленной мной информации.

Я, _____ (Ф.И.О. полное, подпись)

подтверждаю, что ознакомлена с информацией, содержащейся в настоящем документе.

Дата . .



Согласие на обработку персональных данных

Я, _____,
(Ф.И.О. субъекта персональных данных)

в соответствии с ч. 4 ст. 9 Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных», зарегистрированная по адресу:

документ, удостоверяющий личность: _____
(наименование документа, серия, номер)

(сведения о дате выдачи документа и выдавшем его органе, дата рождения, место рождения),

в целях _____

даю согласие АО «Ферст Генетикс» (ИНН 7725323844, ОГРН 1167746676680) (далее — Оператор), находящееся по адресу: 121205, г. Москва, Сколково Инновационного Центра тер., Большой б-р, дом 42, строение 1, помещение 619), на обработку моих персональных данных, а именно:

- Фамилия, Имя, Отчество;
- дата рождения;
- адрес регистрации и адрес проживания;
- паспортные данные, СНИЛС, ИНН;
- номер телефона;
- e-mail;
- банковские реквизиты;
- результаты исследования биологического материала,
- заключение по результату медико-генетического консультирования;
- данные о состоянии моего здоровья, заболеваниях, случаях обращения за медицинской помощью, образцы тканей и жидкостей моего организма — в медико-профилактических целях, в целях установления медицинского диагноза и оказания медицинских услуг при условии, что их обработка осуществляется лицом, профессионально занимающимся медицинской деятельностью и обязанным сохранять врачебную тайну;

то есть на совершение действий, предусмотренных п. 3 ст. 3 Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных».

Условием прекращения обработки персональных данных по данному Согласию является получение Оператором моего письменного уведомления об отзыве Согласия на обработку моих персональных данных. Настоящее Согласие вступает в силу со дня его подписания и действует в течение неопределенного срока.

Подтверждаю, что мне разъяснена ч. 2 ст. 18 Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных».

Подпись субъекта персональных данных:

Субъект персональных данных (расшифровка подписи):

Подпись

Оператор: Генеральный директор АО «Ферст Генетикс»

Н. А. Кузнецов