

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ О ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕИНВАЗИВНОЕ ПРЕНАТАЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОДЕЛЕЦИЙ (ПАНЕЛЬ МИКРОДЕЛЕЦИЙ)

Цель исследования:

Неинвазивное пренатальное тестирование для определения риска микроделеций (панель микроделеций) - исследование, являющейся дополнением к исследованию Неинвазивный пренатальный тест расширенный на определение частых анеуплоидий, далее – Генетическое исследование с использованием микроделеционной панели. Целью исследования заключается в оценке риска наличия у плода 5 микроделеционных синдромов, перечисленных в таблице ниже, на основании анализа внеклеточной ДНК, циркулирующей в крови беременной женщины. Определение возможности и необходимости проведения расширенного Генетического исследования с использованием микроделеционной панели, определяется лечащим врачом. Генетическое исследование с использованием микроделеционной панели, **доступно только при одноплодной беременности, наступившей естественным путем или после ЭКО с использованием собственных ооцитов беременной женщины.** Генетическое исследование с использованием микроделеционной панели **не проводится при многоплодной беременности; беременности, наступившей в результате ЭКО с использованием донорской яйцеклетки, или в случае вынашивания плода суррогатной матерью. Тестирование с оценкой риска наличия микроделеции 22q11.2 может быть проведено при дуплодной беременности монозиготной двойней (одной-цевые близнецы).**

Микроделеции, риск которых оценивается с помощью Генетического исследования с использованием микроделеционной панели:

<p>Синдром делеции 22q11.2 (синдром Ди Джорджи / велокардиофациальный синдром)</p>	<p>Синдром микроделеции 22q11.2 обусловлен отсутствием небольшого участка длинного плеча хромосомы 22. Встречается примерно у 1 из 2000 новорожденных. Отмечена вариабельность клинических проявлений синдрома. У большинства детей с этим заболеванием наблюдается умственная отсталость от легкой до умеренной степени, и задержка речевого развития. Основные клинические проявления включают врожденные пороки сердца, расщелину неба, иммунодефицитное состояние, судорожный синдром. Возможно формирование расстройств аутистического спектра и шизофрении в более взрослом возрасте.</p>
<p>Синдром делеции 1p36</p>	<p>Синдром микроделеции 1p36 (синдром моносомии 1p36) обусловлен отсутствием небольшого участка короткого плеча хромосомы 1. Частота данного заболевания – примерно 1 на 5000. Основные клинические признаки: умственная отсталость умеренной/тяжелой степени; врожденные пороки сердца (у большинства детей); мышечная слабость (гипотония); судороги и/или нарушения поведения (у половины детей с делецией). Возможно снижение зрения и слуха.</p>
<p>Синдром кошачьего крика (5p-)</p>	<p>Синдром микроделеции 5p (синдром кошачьего крика; синдром 5p-) обусловлен отсутствием участка или всего короткого плеча хромосомы 5. Примерно 1 ребенок из 20 000 рождается с данным заболеванием. Основные клинические признаки: общее отставание в развитии, умственная отсталость тяжелой степени, низкая масса при рождении, микроцефалия, мышечная гипотония и характерный плач ребёнка, напоминающий кошачье мяуканье, причиной которого является изменение или недоразвитие гортани.</p>
<p>Синдром Ангельмана (делеция материнской копии региона 15q11.2)</p>	<p>Синдром микроделеции материнской копии 15q11.2 (синдром Ангельмана) обусловлен отсутствием небольшого участка длинного плеча хромосомы 15 материнского происхождения. Также существуют другие молекулярные причины синдрома Ангельмана, которые не анализируются в рамках данного исследования. Примерно 1 ребенок из 12 000 рождается с данным заболеванием. Основные клинические проявления: общее отставание в развитии, умственная отсталость тяжелой степени, отсутствие речи, судорожные приступы, не купирующиеся приемом противоэпилептических препаратов, двигательные нарушения, микроцефалия. У детей часто наблюдаются проблемы с кормлением и мышечная слабость (гипотония).</p>
<p>Синдром Прадера-Вилли (делеция отцовской копии региона 15q11.2)</p>	<p>Синдром микроделеции отцовской копии 15q11.2 (синдром Прадера-Вилли) обусловлен отсутствием небольшого участка длинного плеча хромосомы 15 отцовского происхождения. Также существуют другие молекулярные причины синдрома Прадера-Вилли, которые не анализируются в рамках данного исследования. Примерно 1 ребенок из 10 000 рождается с данным заболеванием. Дети с синдромом Прадера-Вилли, как правило, имеют умственную отсталость, проблемы с поведением и позднее развитие двигательных навыков и речи. Часто наблюдаются проблемы с кормлением и мышечная слабость (гипотония). Также у них повышен аппетит, и они могут страдать ожирением и сахарным диабетом.</p>

Методы:

Риск перечисленных выше микроделеционных синдромов исследуются в комплексе со стандартным Генетическим исследованием на риск анеуплоидий и только по запросу на бланке заявки на исследование. Анализ риска проводится только для хромосомных аномалий, указанных в стандартной форме согласия Генетического исследования, и микроделечий, перечисленных выше. О других случайных находках исследования **не сообщается**.

Результаты тестирования:

- «Низкий риск» микроделеционного синдрома означает низкую вероятность наличия соответствующей микроделеции у плода, но это не является гарантией отсутствия микроделеционного синдрома.
- «Высокий риск» означает высокую вероятность наличия у плода соответствующего микроделеционного синдрома, но не подтверждает данное заболевание у плода: для подтверждения рекомендуется инвазивное Пренатальное диагностическое исследование, такое как биопсия ворсин хориона (БВХ), амниоцентез или тестирование после родов с помощью хромосомного микроматричного анализа или молекулярно-цитогенетического анализа (FISH с использованием зондов к целевому региону). Дальнейшие шаги, которые могут включать обращение к специалистам и/или тестирование одного или двух родителей, обсуждаются с лечащим врачом, врачом-генетиком.
- Существует вероятность, что по представленному образцу не будут получены результаты по одному или нескольким микроделеционным синдромам, при этом результат Генетического исследования на анеуплоидию может быть получен.
- В случае, если микроделеция 22q11.2 находится у плода на материнской хромосоме, определение ее риска невозможно при уровне фетальной фракции ДНК в образце ниже 6,5%. В случае, если другие исследуемые микроделеции у плода находятся на материнских хромосомах, определение их риска невозможно при уровне фетальной фракции ДНК в образце ниже 7%.

Генетическое исследование с использованием микроделеционной панели не является диагностическим тестом. Генетический тест с использованием микроделеционной панели не подтверждает наличие или отсутствие микроделеционного синдрома. Таким образом, **РЕШЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО БЕРЕМЕННОСТИ НЕ ДОЛЖНЫ ПРИНИМАТЬСЯ ТОЛЬКО НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ СКРИНИНГОВЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ТАК КАК ОНИ НЕ ПОДТВЕРЖДАЮТ И НЕ ИСКЛЮЧАЮТ НАЛИЧИЕ МИКРОДЕЛЕЦИОННОГО СИНДРОМА У ПЛОДА**. Для получения более точных результатов необходимо выполнить диагностическое исследование во время беременности или после рождения ребенка для подтверждения или исключения микроделеционного синдрома. По результатам генетического исследования требуется консультация врача-генетика и консультация лечащего врача.

Ограничения тестирования и риски: все риски и ограничения, описанные в основной форме согласия Генетического исследования, применяются к Генетическому исследованию с использованием микроделеционной панели. См. форму согласия Генетического теста для подробной информации. Также существуют дополнительные ограничения и риски:

- Генетическое исследование с использованием микроделеционной панели НЕ проводится при двуплодной беременности, при беременности, наступившей после ЭКО с использованием донорской яйцеклетки или вынашиваемой суррогатной матерью.
- Генетическое исследование с использованием микроделеционной панели не оценивает риски в отношении наличия синдромов Ангельмана/Прадера-Вилли, обусловленных однородительскими дисомиями или генными мутациями.
- Если известно, что мать является носителем синдрома делеции 22q11.2: Генетическое исследование с использованием микроделеционной панели не даст результатов в отношении наличия у плода синдрома делеции 22q11.2. В этом случае рекомендуется проведение другой формы тестирования для выявления делеции 22q11.2 у плода.
- Риск случайного выявления микроделеции у матери: данное исследование предназначено для оценки риска наличия у плода синдрома микроделеции 22q11.2. Однако существует вероятность, что в результате исследования будут получены данные, указывающие на носительство микроделеции 22q11.2 Вами. В таком случае в отчете Генетического исследования с использованием микроделеционной панели будет указано, что риск аномалии у плода составляет 1 к 2 или 50 % (так как статус плода в этом случае невозможно определить). Так как Генетическое исследование с использованием микроделеционной панели не является диагностическим исследованием для матери плода, лечащим врачом может быть предложено дополнительное исследование для подтверждения носительства делеции 22q11.2. Нужно понимать, что в случае подтверждения того, что Вы являетесь носителем микроделеции 22q11.2, у Вас может возникнуть чувство тревоги и беспокойство относительно Вашего собственного здоровья, течения беременности и здоровья плода. Женщины, которые не хотят знать о носительстве микроделеции 22q11.2, имеют право не проводить это исследование.
- В случае, когда уровень фетальной фракции ДНК в исследуемом образце ниже 7 %, исследование на синдром Ангельмана не проводится, а в отчете по результатам будет указано об общепопуляционном риске.

Альтернативы Генетическому исследованию с использованием микроделеционной панели: в настоящее время исследование сывороточных маркеров, используемых в системе пренатального скрининга, не позволяет выявить микроделеционные синдромы. Помимо Генетического тестирования с использованием микроделеционной панели, у Вас есть возможность провести диагностический пренатальный хромосомный микроматричный анализ образца плодного материала, полученного в ходе БВХ или амниоцентеза. Проведение хромосомного микроматричного анализа позволит диагностировать вышеперечисленные микроделеционные синдромы, а также другие клинически значимые микроделеции и микродупликации. Вы также можете отказаться от исследования на микроделеционные синдромы. Проведение неинвазивного исследования для оценки риска наличия у плода микроделеционных синдромов не является обязательным и проводится по желанию беременной женщины.

Характеристики теста:

Чувствительность – это способность правильно идентифицировать действительно высокий риск. Например, в группе случаев трисомии 21 тест правильно идентифицирует более 99% этих случаев.

Специфичность – это способность правильно идентифицировать случай отсутствия патологии как низкий риск.

Прогностическая ценность положительного результата – это вероятность того, что результат говорит о высоком риске, и плод на самом деле поражен. Например, когда тест показывает результат высокого риска для трисомии 21, существует 91% вероятность того, что плод поражен трисомией 21. Другими словами, в 9% случаев вы можете получить результат высокого риска, когда трисомия 21 у плода отсутствует.

Прогностическая ценность отрицательного результата – это вероятность того, что результат говорит о низком риске, и на самом деле плод не поражен.

Состояние	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
Трисомия 21 ^{1,2,3,4}	>99% (ДИ 97,8-99,9)	>99% (ДИ 99,7-100)	91%	>99,99%*
Трисомия 18 ^{1,2,3,4}	98,2% (ДИ 90,4-99,9)	>99% (ДИ 99,7-100)	93%	>99,99%*
Трисомия 13 ^{1,2,3,4}	>99% (ДИ 87,2-100)	>99% (ДИ 99,8-100)	38%	>99,99%*
Моносомия X ^{1,2,3,4}	94,7% (ДИ 74,0-99,9)	>99% (ДИ 99,7-100)	50%	>99,99%*
Триплоидия ^{5,6}	>99% (ДИ 66,4-100)	>99% (ДИ 99,5-100)	5,3%	>99,99%*
XXX, ХХУ, ХУУ ⁴	Не применимо- Указывается при обнаружении	Не применимо- Указывается при обнаружении	89%	Не применимо- Указывается при обнаружении
Синдром делеции 22q11.2 ^{7,8,9}	90,0% (ДИ 55,5-99,7)	>99% (ДИ 98,6-99,9)	20%**	99,97-99,99%***
Синдром делеции 1p36 ^{7,8}	>99% (ДИ 2,5-100)	>99% (ДИ 99,1-100)	7-17%***	99,98-99,99%***
Синдром Ангельмана ^{7,8}	95,5% (ДИ 77,2-99,9)	>99% (ДИ 99,1-100)	10%**	>99,99%
Синдром Лежена ^{7,8}	>99% (ДИ 85,8-100)	>99% (ДИ 99,1-100)	2-5%***	>99,99%
Синдром Прадера – Вилли ^{7,8}	93,8% (ДИ 69,8-99,8)	>99% (ДИ 99,1-100)	5%	>99,99%
Женский пол	>99,9% (ДИ 99,4-100)	>99,9% (ДИ 99,5-100)		
Мужской пол	>99,9% (ДИ 99,5-100)	>99,9% (ДИ 99,4-100)		

¹ Nicolaidis KH et al. Prenat Diagn. Июль 2013 г.; 33(6):575-9

² Pergament E et al. Obstet Gynecol. Август 2014 г.; 124(2 Pt 1):210-8

³ Ryan A et al. Fetal Diagn Ther. 2016;40(3):219-223

⁴ Dar et al. Am J Obstet Gynecol. Ноябрь 2014 г.; 211(5):527.e1-527.e17

⁵ Nicolaidis KH et al. Fetal Diagn Ther. 2014;35(3):212-7.

⁶ Curnow KJ et al Am J Obstet Gynecol. Январь 2015 г.; 212(1):79.e1-9

⁷ Wapner RJ et al. Am J Obstet Gynecol. Март 2015 г.; 212(3):332.e1-9

⁸ Martin et al. Clin Genetics. 11 июля 2017 г.

⁹ Norvez A et al. Европейская конференция по генетике человека, ESHG. Копенгаген, Дания. 27-30 мая 2017 г.

* Осуществляется постоянная клиническое наблюдение, чтобы гарантировать, что NPV не упадет ниже указанного значения, но наблюдение не проводится для всех обращений с низким риском.

** PPV для синдрома делеции 22q11.2 и синдрома Ангельмана в опубликованных исследованиях составляло 20% и 10% соответственно, если не наблюдались ультразвуковые признаки хромосомной аномалии, и достигало 100%, если ультразвуковые признаки хромосомной аномалии были обнаружены до тестирования.

*** В зависимости от доли ДНК плода в крови матери. Для синдрома делеции 22q11.2 оценивается только отцовский аллель при FF <6,5%. Для синдрома делеции 1p36 и синдрома Лежена оценивается только отцовский аллель при FF <7%. Для синдрома Ангельмана оценка риска при FF <7% не проводится. Для синдрома Прадера – Вилли оценка риска при FF <2,8% не проводится.

Методология тестирования: ДНК, выделенная из материнской крови, которая содержит плацентарную ДНК, амплифицируется в определенных локусах с использованием целевого ПЦР-анализа и секвенируется с использованием секвенатора с высокой пропускной способностью. Данные секвенирования анализируются с использованием запатентованного алгоритма Natera для определения количества копий хромосом 13, 18, 21, X и Y плода, тем самым идентифицируя аномалии целых хромосом в этих локусах; если заказана панель микроделеции, только в указанных локусах будут определяться микроделеции. Если образец не соответствует пороговому значению качества, результат для указанной хромосомы не будет зарегистрирован. Тест требует достаточной доли ДНК плода в крови матери для получения результата. Доля ДНК плода в крови матери определяется с использованием запатентованного алгоритма, включающего данные секвенирования следующего поколения на основе однонуклеотидного полиморфизма. Оценки доли ДНК плода в крови матери могут отличаться при измерении в разных лабораториях и/или разными методами.

Отказ от ответственности: Данный тест был проверен на женщинах с одноплодной беременностью, беременностью двойней или донорской яйцеклеткой на сроке не менее девяти недель. Результат не может быть получен для многоплодных беременностей более высокого порядка и многоплодных беременностей при использовании донорской яйцеклетки или суррогатного материнства, а также для реципиентов трансплантата костного мозга. Полная панель теста не может быть использована для беременных двойней и беременностей при использовании донорской яйцеклетки или суррогатного материнства. Для беременностей двойней со значением доли ДНК плода в крови матери ниже порогового значения для анализа будет указана сумма долей ДНК плода в крови матери для обоих близнецов. Об обнаружении неизвестного значения сообщаться не будет. Поскольку этот анализ является скрининговым, а не диагностическим, могут возникать ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Результаты тестов с высоким риском требуют диагностического подтверждения с помощью альтернативных методов тестирования. Результаты с низким риском не исключают полностью диагноз любого из синдромов и не исключают возможность других хромосомных аномалий или врожденных дефектов, которые не входят в панель тестирования. Потенциальные источники неточных результатов включают, помимо прочего, мозаицизм, низкую долю ДНК плода в крови матери, ограничения современных диагностических методов или неправильную идентификацию образцов. Данный тест не определяет все делеции, связанные с каждым синдромом микроделеции. Данный тест был проверен только для полных делеций области и может не обнаруживать более мелкие делеции. Оценка риска микроделеции зависит от доли ДНК плода в крови матери, поскольку делеции в наследственной по материнской линии копии трудно идентифицировать при более низких долях ДНК плода в крови матери. Результаты анализов всегда должны интерпретироваться клиницистом в контексте клинических и анамнестических данных с возможностью генетического консультирования, когда это необходимо. Неинвазивный пренатальный тест, расширенный на определение частых анеуплоидий и микроделеций был разработан лабораторией, сертифицированной в соответствии с Поправками по улучшению клинических лабораторий (CLIA). Данный тест не был одобрен или утвержден Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

ЗАЯВЛЕНИЕ О СОГЛАСИИ ПАЦИЕНТА:

Я прочитала или мне зачитали информированное согласие о Генетическом исследовании на анеуплоидии и о Генетическом исследовании с использованием микроделеционной панели до проведения исследования. Я обсудила с моим лечащим врачом достоверность результатов анализов и степень уверенности в том, что положительный результат скрининга для определенного заболевания служит прогностическим фактором такого заболевания. У меня была возможность задать вопросы моему лечащему врачу относительно этого исследования, включая надежность результатов тестирования, риски и альтернативы, до моего информированного согласия. Я прошу и разрешаю протестировать мой (мои) образец (образцы) на перечисленные выше хромосомные заболевания и микроделеционные синдромы. Я понимаю, что до проведения исследования я должна подписать эту форму согласия, которая останется в моей медицинской карте.

Я ознакомлена и согласна с содержанием настоящего документа, все положения которого мне полностью ясны и понятны. Я имела возможность задать и задала все интересующие меня вопросы до предоставления мне медицинской услуги, на которые получила исчерпывающие ответы, в связи с чем настоящим Я, свободно, своей волей и в своем интересе выражаю согласие Исполнителю на проведение заказанного мной Генетического исследования.

ФИО

« _____ » _____ 20 _____ г. Подпись _____