

Сінево: 10 років здоров'я у цифрах

Огляд конференції SynevoDay

Медичні аспекти здоров'я жінки, № 6(111), 2017, с. 46-53

Уже декілька років постіль співробітники компанії «Сінево» організують конференції з міжнародною участю SynevoDay. Цього року здійснення заходу було приурочено до 10-річчя організації мережі медичних лабораторій «Сінево» в Україні. SynevoDay, проведений у Києві 6 жовтня, став справжнім святом – на форум завітало понад 1300 лікарів з усієї країни. Українські лікарі мали змогу долучитись до досвіду провідних зарубіжних і вітчизняних фахівців з різних галузей медицини.

Пропонуємо до вашої уваги огляд доповідей, присвячених методам лабораторної діагностики.

У привітальному слові до учасників конференції генеральний директор мережі медичних лабораторій «Сінево Україна» Джерон Дріссен (Jeroen Driessen) змалював картину розвитку компанії протягом 10 років. Мережа «Сінево» входить до складу медичного холдингу Medicover (Брюссель, Бельгія). Сьогодні у країнах Європи працює 91 лабораторія. З 2007 р., від початку роботи «Сінево» в Україні, послугами лабораторій скористалися вже близько 10 млн українців, загалом виконано понад 50 млн тестів. Протягом цього періоду відкрито 200 лабораторних центрів, оснащених новітнім обладнанням для якісних досліджень. За 10 років успішної роботи спеціалісти лабораторії «Сінево» здобули цінний досвід і вивели лабораторну діагностику в Україні на сучасний рівень.

Наукова програма конференції розпочалася доповіддю «TORH-інфекції: цитомегаловірус, токсоплазмоз», за якою виступив Люк Де Катт (Luc De Catte), професор, завідувач відділення пренатальної діагностики та медицини плода Університетського госпітально м. Льовен (Бельгія).

Цитомегаловірус (ЦМВ) належить до сімейства *Herpesviridae*. Він містить двониткову ДНК; передається статевим, гематогенним, повітряно-крапельним шляхом, а також трансплацентарно; виділяється із сечею, тропний до нервової тканини. Важливою властивістю цього вірусу є здатність до реактивації навіть при достатньому імунологічному захисті організму хазяїна. Рівень трансмісії ЦМВ та захворюваність асоціюються зі строком гестації та часом інфікування матері. Значне інфікування плода відбувається у разі зараження у II або III триместрі, проте ступінь ураження дитини на цих строках найнижчий: приблизно у 2% випадків виникають грубі аномалії та у 15% – незначні.

Ураховуючи тяжкі наслідки ЦМВ-інфекції для новонародженого, вкрай важливим є встановлення діагнозу під час вагітності. Клінічна діагностика пов'язана з труднощами, оскільки це захворювання характеризується нетиповою симптоматикою. При первинному інфікуванні у жінки може підвищуватись температура тіла (42,1% випадків), розвиватись грипоподібний синдром (24,5%) або інфекція верхніх дихальних шляхів (42,1%), з'являються скарги на підвищену втомлюваність (31,4%), міалгії (21,5%).

Основний метод діагностики ЦМВ-інфекції у вагітних – визначення наявності специфічних імуноглобулінів (Ig) – IgG та IgM. Можливі декілька варіантів результатів, від яких залежить подальша тактика ведення вагітної:

IgG-негативний/IgM-негативний – жінка здорова; рекомендоване спостереження; загальні гігієнічні заходи; серологічний контроль.

IgG-позитивний/IgM-негативний – свідчить про перенесену інфекцію, наявність в організмі неактивного вірусу; існує ризик реінфекції/реактивації ЦМВ; слід проводити профілактику первинного інфікування. У I триместрі та при високому титрі IgG призначають проведення тесту на авідність антитіл.

IgG-негативний/IgM-позитивний – гостра фаза первинної інфекції або, можливо, хибнопозитивний результат визначення IgM. Необхідно провести серологічний контроль протягом 10–15 днів у тій самій лабораторії.

IgG-позитивний/IgM-позитивний – свідчить про нещодавно перенесену інфекцію (IgM можуть зберігатись протягом кількох місяців); можливе хибнопозитивне виявлення IgM внаслідок інших вірусних інфекцій (токсоплазмозу, парвовірусу). Для виключення реактивації проводять тест на авідність антитіл.

Скринінг на ЦМВ-інфекцію проводять у таких випадках:

- жінкам з підвищеним ризиком інфікування;
- для визначення первинної інфекції;
- за виявлення у плода сонографічних ознак, підозрілих щодо аномалії розвитку;
- новонародженим з метою довготривалого спостереження;
- у рамках загального скринінгу на ранніх строках вагітності.

Діагностика інфікування плода відбувається шляхом виявлення ДНК ЦМВ в амніотичній рідині методом полімерно-ланцюгової реакції (ПЛР) на 21-у тижні вагітності або через 7 тиж після сероконверсії. Слід зазначити, що чутливість цього методу до 20 тиж гестації становить лише 30%, а після – 95–100%. Позитивний результат ПЛР підтверджує наявність фетальної інфекції, проте не містить інформації щодо ступеня ураження плода і подальшого прогнозу. Він є показанням для проведення більш детального обстеження (УЗД кожні 2–3 тиж або МРТ плода).

Друга частина доповіді Л. Де Катт була присвячена проблемі токсоплазмозу. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, проведеними у Західній Європі, кожна друга жінка має антитіла до токсоплазми. Як і у випадку з іншими вродженими інфекціями, рівень ураження плода найвищий (60%) при інфікуванні вагітної у I триместрі, у той час як наприкінці гестації цей показник становить 9%. Найчастіше при інфікуванні плода виникають ураження головного мозку й очей.

Серологічний скринінг на токсоплазмоз запроваджено багато років тому. Дослідження на наявність IgG та IgM проводять прекоцептуально або на початку I триместра.

Якщо результат **IgG-позитивний/IgM-негативний**, жінка має імунологічний захист, проведення будь-яких лікувальних-профілактичних заходів не рекомендується;

IgG-негативний/IgM-позитивний – дослідження повторюють через 2 тиж;

IgG-позитивний/IgM-позитивний – проводять контрольне обстеження; тест на авідність антитіл; розглядається питання щодо проведення амніоцентезу на 18–20-у тижні для визначення ДНК токсоплазми в амніотичній рідині.

За підозри ранньої сероконверсії у вагітної рекомендовано призначати лікування спіроміцином протягом 3 тиж після виявлення імуноглобулінів, що запобігає передачі збудника плоду.

При негативних результатах обстеження (IgG-негативний/IgM-негативний), тобто відсутності імунологічного статусу, рекомендовано здійснення гігієнічних заходів, а саме: проводити ретельне термічне оброблення м'яса; уникати контакту із сириєм і копченим м'ясом; здійснювати запобіжні заходи під час догляду за кішкою. При виконанні зазначених заходів рівень сероконверсії значно знижується.

Якщо зараження плода відбулось, виникають серйозні ураження головного мозку, що виявляють під час УЗД. Лікування спіроміцином у такому разі неефективне, оскільки цей препарат погано проникає через плацентарний бар'єр. За відсутності у плода кортикальних уражень і пошкоджень, не сумісних з нормальною життєдіяльністю, ефективними у терапії внутрішньоутробного токсоплазмозу можуть бути піриметамін або триметаприм, які призначають у поєднанні з фолієвою кислотою. Питання щодо переривання вагітності ставлять на розгляд тільки у випадках фетальної інфекції, підтвердженої результатами ПЛР, та за наявності УЗД-ознак інтракраніальних аномалій плода.

Професор кафедри акушерства і гінекології факультету медицини та наук про здоров'я людини Університету Копенгагена, професор гінекологічної ендокринології Університету Південної Данії Свен Скубі (Sven O. Skouby) представив доповідь «Синдром полікістозу яєчників. Діагностика та особливості лікування».

Незважаючи на багаторічну історію вивчення та численні дослідження патогенезу і проявів синдрому полікістозу яєчників (СПКЯ), його природа залишається нез'ясованою. Відомо, що СПКЯ є поліетіологічним захворюванням. На його виникнення впливає генетична схильність, дія різноманітних ендо- та екзогенних факторів. Установлено, що підґрунтям патогенезу цього синдрому є інсулінорезистентність, у результаті чого виникає гіперінсулінемія. Патологічно підвищений рівень інсуліну у крові призводить до гіперстимуляції яєчників і підвищення секреції ними андрогенів та естрогенів, а також до порушення овуляції.

Які саме чинники наявні у тієї чи іншої пацієнтки, передбачити неможливо. Тому діагностичні методи набувають першочергового значення у визначенні ризику розвитку СПКЯ. Типовою картиною захворювання є морфологічні зміни в яєчниках (пооява великої кількості фолікулів), які виявляють шляхом УЗД або МРТ.

На сьогодні більшість дослідників використовують Роттердамські діагностичні критерії СПКЯ (2003). Відповідно до сучасної класифікації виділяють чотири фенотипічні форми цього синдрому:

- фенотип А: повний, або класичний, – оліго-/аменорея + клінічна і/або біохімічна гіперандрогенія + УЗД-ознаки полікістозу яєчників;
- фенотип В: неповний класичний – гіперандрогенія + хронічна ановуляція без морфологічних змін у яєчниках;
- фенотип С: овуляторна форма – гіперандрогенія + УЗД-ознаки полікістозу;
- фенотип D: нормаандрогенні форми – овуляторна дисфункція + УЗД-ознаки полікістозу.

Діагноз СПКЯ встановлюють після виключення іншої пов'язаної патології. Слід урахувати, що у 20% жінок із полікістозом яєчників СПКЯ не є його причиною. Схожа УЗД-картина може спостерігатись при гіпоталамічній аменорей, гіперпролактинемії, а також у підлітковому віці. Тому тільки ознак полікістозу, виявлених при УЗД, недостатньо для встановлення діагнозу СПКЯ. Діагностика цього захворювання в основному здійснюється за допомогою лабораторного дослідження рівня андрогенів та інших біомаркерів гормональних і метаболічних порушень. За СПКЯ діагностичне значення має підвищення у крові концентрації загаль-

ного і вільного тестостерону, при цьому більш інформативним є останній показник. Остаточний діагноз СПКЯ встановлюють з урахуванням рівня лютеїнізуючого, фолікулоstimулювального гормонів та їхнього співвідношення.

Далі доповідач зупинився на детальному розгляді ендокринних та метаболічних наслідків СПКЯ. Як вже було зазначено, інсулінорезистентність впливає на підвищення активності андрогенів, що клінічно проявляється у формі безплідності, порушення менструального циклу, гірсутизму. Щодо метаболічних розладів, які виникають внаслідок інсулінорезистентності, то вони включають порушення толерантності до глюкози, артеріальну гіпертензію, дисліпідемії. Довготривала дія цих факторів призводить до формування цукрового діабету 2-го типу та судинних захворювань.

Відповідно до рекомендацій міжнародних організацій (ВООЗ, Національного інституту охорони здоров'я та клінічної досконалості Великої Британії, Американського товариства репродуктивної медицини) тактика ведення пацієнток із СПКЯ залежить від стану овуляторної функції. Особам з овуляторною дисфункцією та індексом маси тіла ≥ 30 кг/м² передусім рекомендована модифікація способу життя з метою зменшення маси тіла. У багатьох випадках лише зменшення маси тіла сприяє відновленню овуляції.

Під час лікування СПКЯ у жінок, які не планують вагітність, вирішується питання доцільності призначення оральних контрацептивів з огляду на ризик тромботичних ефектів при їхньому застосуванні. Згідно з результатами декількох досліджень, позитивного ефекту у корекції метаболічних порушень при СПКЯ можна досягти шляхом послідовного застосування комбінованих оральних контрацептивів і метформіну. На думку автора, призначення комбінованих оральних контрацептивів з антиандрогенними властивостями доцільно у пацієнток із СПКЯ, оскільки вони підвищують інсуліночутливість, пригнічують виділення тестостерону, усувають косметичні проблеми, сприяють зменшенню маси тіла. На сьогодні проводяться дослідження нових препаратів, які знижують оксидативний стрес та інсулінорезистентність.

Отже, СПКЯ – це складне гетерогенне захворювання, проявами якого є репродуктивні та метаболічні порушення, що потребують своєчасної діагностики і корекції. Терапією першої лінії для осіб з ановуляцією та бажанням вагітності є модифікація способу життя та сенситайзери інсуліну. Крім того, лікувальні опції включають індукцію овуляції (кломіфену цитрат) або вплив на гіпоталамо-гіпофізарну систему.

Андреас Бартел (Andreas Barthel), професор, спеціаліст із внутрішніх хвороб, ендокринології, діабетології, фармакології та токсикології Hypertensiologe DHL® (Німеччина) виступив з доповіддю «Патологія щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку».

У щитоподібній залозі під час вагітності найчастіше виникають доброякісні функціональні зміни (гіпер- або гіпотиреоз). Основу діагностики захворювань щитоподібної залози становлять лабораторні методи. Найбільш важливим параметром, який потрібно визначати у вагітних, є рівень тиреоїдного гормону (ТТГ). Крім того, діагностичне значення мають показники вільних трийодтироніну (Т₃) і тироксину (Т₄). З метою виключення наявності запальних процесів досліджують титри антитіл до тиреопероксидази, тиреоглобуліну та до рецепторів тиреотропіну.

Аналізуючи конкретні клінічні ситуації, доповідач представив основні рекомендації щодо ведення пацієнток з патологією щитоподібної залози.

Планування вагітності: доцільність проведення скринінгу на захворювання щитоподібної залози. Гайдлайни міжнарод-

них організацій (Ендокринологічне товариство, Американська асоціація з проблем щитоподібної залози, Американська асоціація клінічних ендокринологів) не містять рекомендацій щодо обов'язкового проведення скринінгу до настання вагітності. Обстеження рекомендується вже у період гестації та жінкам з підвищеним ризиком виникнення захворювань щитоподібної залози або при фертилізації *in vitro*.

Скринінг на захворювання щитоподібної залози під час вагітності. Одним зі скринінгових тестів є визначення антитіл до тиреопероксидази. Наявність цих антитіл асоційована з підвищеним ризиком невиношування вагітності (спонтанні аборти) та передчасних пологів. Застосування тироксину сприяє зниженню такого ризику.

Визначення рівня ТТГ проводять:

- усім вагітним принаймні одноразово (на 4–6-у тижні). Якщо показник ТТГ >2,5 мМО/л, виконують подальше діагностичне обстеження (виявлення антитіл) і лікування;
- усім пацієнткам з діагностованим захворюванням (навіть за наявності антитіл або на тлі лікування);
- на 4–6-у тижні гестації (навіть у разі нормальної функції залози до вагітності);
- через 4–6 тиж після корекції дози тироксину;
- як мінімум, один раз на триместр.

Застосування препаратів йоду у вагітних із хронічним аутоімунним тиреоїдитом (хвороба Хашимото). У таких ситуаціях доцільно призначати однокомпонентний препарат йоду й уникати застосування комбінованих засобів. ВООЗ рекомендує вагітним вживання йоду у дозі 250 мкг/добу, а у регіонах, у яких визначається легкий дефіцит йоду у населення (у тому числі в Україні і Центральній Європі), – 150 мкг/добу. Слід зазначити, що у літературних джерелах немає повідомлень про негативні ефекти застосування йоду у дозі 300–500 мкг/добу.

Підвищення рівня ТТГ до зачаття. На сьогодні референтний інтервал значень ТТГ становить 0,4–4,0 мМО/л. Під час вагітності тести на інші гормони щитоподібної залози проводять у таких ситуаціях:

- за зниженого/підвищеного рівня ТТГ;
- при гіпертиреозі;
- за наявності факторів впливу (високий рівень хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), терапія глюкокортикоїдами, транзиторні антитіла);
- при генетичних розладах (дуже рідко – при мутаціях рецепторів).

За рівня ТТГ <2,5 мМО/л немає потреби у подальшому проведенні діагностичних тестів. Найбільша діагностична значущість даного обстеження спостерігається на ранніх строках гестації (4–6 тиж). Проте слід пам'ятати, що навіть за нормальних показників цього гормону не виключена вірогідність латентного захворювання щитоподібної залози перед настанням вагітності. У разі значень ТТГ ≥2,5 мМО/л проводять подальшу діагностику (УЗД, визначення тиреоїдних антитіл) та розпочинають лікування тироксином.

Корекція дози тироксину під час вагітності. У період гестації потреба у тироксині зростає на 30–50%. Підвищення дози гормонального препарату може відбуватись за двома варіантами:

- 1) визначення параметрів тиреоїдної функції та відповідна корекція дози;
- 2) збільшення кількості таблеток на 2 табл./тиж (приблизно на 30%).

Низький рівень вільного T_4 під час вагітності. Складність такої ситуації полягає у тому, що фізіологічні зміни під час гестації впливають на нормальний діапазон значень тиреоїдних гормонів. Крім того, визначення показників залежить від технологій дослідження. У таких випадках до уваги береться наступне:

- показники материнських гормонів мають менше значення, ніж фетальних (проте їхній рівень залишається невідомим);
- не слід переоцінювати значення ізольованого визначення вільного T_4 ;
- деякі лабораторії надають референтні діапазони залежно від триместра вагітності, що сприяє оптимізації ведення пацієнток.

Гіпертиреоз під час вагітності. Передусім потрібно враховувати фізіологічні зміни в організмі вагітної. У цей період підвищується рівень ХГЛ (максимально – на 10–12-у тижнях); одночасно знижується рівень ТТГ (приблизно на 10–20% від нижньої межі норми). Чим вищий початковий показник ТТГ, тим менший вплив ХГЛ на його кінетику. Рівень вільного тироксину під час гестації може дещо підвищитись. Також під впливом естрогенів відбувається тимчасове підвищення концентрації тироксинзв'язувального глобуліну. При субклінічному гіпертиреозі призначати лікування немає потреби, обирається тактика спостереження. У разі маніфестного захворювання зволікання з терапією призводить до підвищення ризику переривання вагітності, внутрішньоутробної загибелі плода або затримки його розвитку, преєклампсії.

Преконцептуальний гіпертиреоз. Можливі терапевтичні сценарії у таких випадках:

- не показана радіоїодтерапія;
- тиреоїдектомія є найбільш швидким методом лікування. Проте з його застосуванням пов'язані певні проблеми: необхідність призначення тироксину у зв'язку з розвитком гіпотиреозу; збереження антитіл до рецепторів, що може призвести до гіпертиреозу у плода (моніторинг росту і серцебиття плода).

Хвороба Грейвса після пологів. Жінкам з еутиреозом у період лактації рекомендоване вживання препаратів йоду у дозі 150 мкг/добу. Відміна цих засобів показана у разі рецидиву гіпертиреозу. Слід зазначити, що обстеження новонародженого щодо гіпертиреозу не проводять при нормальному розвитку та за відсутності клінічних ознак захворювання.

Післяпологовий тиреоїдит діагностують приблизно у 5% жінок з наявністю антитіл до тиреопероксидази. Цей стан є транзиторним, і тиреостатичні препарати для його корекції неефективні. Гіпертиреоз може швидко перейти у гіпотиреоз. У такому разі призначення лікування можливе, але не обов'язкове, оскільки досить часто відбувається спонтанна ремісія.

Отже, підтримання на належному рівні функції щитоподібної залози у вагітних можна досягти шляхом застосування препаратів йоду. Скринінг концентрації гормонів доцільний для своєчасної діагностики порушень, у разі виникнення гіпотиреозу показані швидкі заходи з нормалізації метаболізму гормонів (підтримання рівня ТТГ <2,5 мМО/л). Ретельний моніторинг проводять пацієнткам, які отримують тироксин або з наявністю антитіл.

З доповіддю «Клініко-лабораторний консиліум – основа ефективної діагностики» виступив завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики з курсом молекулярної медицини, директор науково-методичного центру МОЗ РФ з молекулярної медицини на базі Санкт-Петербурзького ДМУ імені І.П. Павлова, д-р мед. наук, професор В.Л. Емануель.

Загальновідомою аксіомою є твердження про те, що ефективність лікування безпосередньо залежить від правильно встановленого діагнозу. Лабораторна діагностика сприяє формуванню об'єктивних характеристик стану організму на клітинному та молекулярному рівнях. Відповідно до міжнародних стандартів (2012) якісним вважається лабораторний тест, правильно і своєчасно призначений для кон-

кретного пацієнта, виконаний на належному аналітичному рівні, з наданням необхідної інформації для його інтерпретації.

Сьогодні все більшої значущості набуває тактика виконання діагностичних обстежень біля ліжка хворого (point of care testing). Проблема, що при цьому постає перед клініцистом, – вибір правильного методу – залежить від мети дослідження:

- скринінг (приклад – фенілкетонурія);
- діагностика (приклад – загальний аналіз сечі);
- диференціальний діагноз (приклад – рівень тропоніну при гострому коронарному синдромі);
- моніторинг ефективності лікування (приклад – ліпідограма у хворого, який отримує статини).

На прикладі визначення білка у сечі доповідач навіть порівняв характеристику основних лабораторних методів, зазначивши, що їхня ефективність у визначенні різних типів протеїнурії неоднакова. Так, пірогалоловий метод програє при визначенні парапротеїнурії класичному біуретовому методу. Професор В.Л. Емануель підкреслив, що правильне завдання лікаря для лабораторії сприяє підвищенню якості діагностики. Адекватний діалог між клініцистом і лабораторією з метою знаходження оптимального рішення щодо вибору діагностичного методу становить сутність клініко-лабораторного консиліуму.

Ефективність застосування лабораторних технологій оцінюють за їхньою діагностичною інформативністю. У цьому аспекті важливим критерієм є точність вимірювань. На сьогодні необхідність точності досліджень обґрунтовується даними про біологічну варіативність. Слід пам'ятати, що не всі результати «у межах норми» є нормою для конкретного пацієнта. Застосування референтних інтервалів допустимо для первинного обстеження, але не для інтерпретації індивідуальних даних (наприклад відповіді на лікування).

У сучасних лабораторіях повинні використовуватись тільки стандартизовані технології, тобто такі, що проводяться з оцінюванням основних характеристик (правильність, відтворюваність, лінійність) та з оцінюванням невизначеності вимірювань. Невизначеність – це параметр, що характеризує діапазон значень досліджуваного показника. Він не означає, що існує сумнів у достовірності вимірювань, навпаки, обізнаність щодо нього передбачає підвищення ступеня достовірності результату.

Діагностика на молекулярному рівні дає можливість змінювати парадигму охорони здоров'я у бік персоналізованої медицини.

Підсумовуючи сказане, доповідач зазначив, що лабораторна медицина є трансляційною і формує базу для доказової медицини. Медицина XXI ст. має стати медициною п'яти «п»:

- профілактична;
- предикативна (передбачувана);
- прецизійна (високоточна);
- персоналізована;
- партисипативна (за активної участі пацієнта).

М.П. Веропотвелян, канд. мед. наук, головний лікар ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики та пренатальної діагностики» (м. Кривий Ріг), представив доповідь «Сучасні стратегії пренатального скринінгу».

Завдання пренатальної діагностики загалом є набагато ширшими, ніж тільки пренатальний скринінг хромосомних аномалій. У сучасних умовах комбінований скринінг хромосомної патології у I триместрі вагітності є класичною стратегією, яка прийнята у більшості країн світу:

- оцінювання товщини комірцевого простору;
- визначення біохімічних маркерів (плазма-протеїн-А, β-ХГЛ);

- прийняття рішення про доцільність інвазивних методів.

За нормального каріотипу плода розширення комірцевого простору асоційоване з великою кількістю вроджених вад розвитку та генетичних синдромів. Оцінювання цього параметра проводять шляхом УЗД на 11–13-у тижнях вагітності. Частота виявлення синдрому Дауна при розширенні комірцевого простору становить 30–50%. Слід пам'ятати, що приблизно у 40% плодів значення товщини комірцевого простору не перевищують нормативних показників, тобто цей маркер не є патогномонічним.

Діагностична значущість біохімічних маркерів I триместра (β-ХГЛ, плазма-протеїн-А) з урахуванням віку матері становить 65%. Оптимальним строком проведення обстеження є 9–10-й тижні вагітності.

На X конгресі (2011) з проблем медицини плода було запропоновано двоетапний скринінг I триместра. На підставі результатів комбінованого скринінгу проводять розрахунок ступеня ризику хромосомних аномалій (високий, помірний, низький), залежно від цього розробляється тактика подальшого обстеження (УЗД або хоріонбіопсія). Запровадження двоетапного скринінгу сприяло підвищенню рівня детекції хромосомної патології до 96–98% і зниженню частоти проведення інвазивних процедур удвічі.

Також з 2011 р. розпочалось застосування неінвазивної пренатальної діагностики/тесту (NIPD/NIPT). В основі методу – визначення фетальної ДНК у крові матері.

Клінічне застосування NIPT:

- типування гена RHD;
- визначення статі плода;
- діагностика моногенних захворювань;
- детекція хромосомних анеуплоїдій та мікроделеційних синдромів.

Тестування можна проводити після 9–10-го тижнів гестації; діагностику проводять у середньому протягом 3–6 днів (з урахуванням часу транспортування – до 10 днів). Сьогодні на ринку представлено комерційні тест-системи, які надають можливість проводити аналіз восьми (21, 18, 13-ї, X, Y, 9, 16, 22-ї) хромосом та семи мікроделеційних синдромів.

Методи NIPT для пренатальної діагностики:

- повногеномне секвестрування (shotgun massively parallel sequencing) – оснований на секвеструванні та підрахунку великої кількості унікальних фрагментів ДНК у плазмі та визначенні, з якої хромосоми вони виникли;
- прицільне повногеномне секвестрування (targeted massively parallel sequencing) – включає додатковий етап, на якому вибірково посилюють ділянки хромосом, які становлять інтерес, а потім оцінюють наявність надлишку однієї хромосоми порівняно з іншою;
- аналіз однонуклеотидних поліморфізмів (analyzing single nucleotide polymorphisms) – ґрунтується на аналізі відмінності послідовності ДНК розміром в один нуклеотид та визначенні відносного кількісного вкладу материнської та ембріональної ДНК у плазму.

Чутливість методів NIPT становить >99%, частота хибно-негативних результатів – 0,1–0,9%.

На дискордантний результат NIPT можуть впливати фактори як з боку плода (низька фетальна фракція; фетоплацентарний мозаїцизм; близнюк, який зникає), так і з боку матері (хромосомна материнська анеуплоїдія, онкопатологія). У разі відсутності або сумнівного результату NIPT вагітній слід запропонувати методи інвазивної пренатальної діагностики. Діагностична значущість цієї методики також обмежена у разі багатоплідної вагітності, наявності у матері хромосомної патології, аналогічної патології плода; вона не містить інформації про інші розлади вагітності (затримка розвитку, вади плода, прееклампсія).

synevo



10 РОКІВ

здоров'я в цифрах

Найбільш ефективна на сьогодні модель представлена у формі контингентного скринінгу (Gill M.M., 2014), заснованого на послідовному застосуванні комбінованого скринінгу та NIPT, за результатами якого визначають необхідність проведення інвазивної пренатальної діагностики.

У завершальній частині доповіді М.П. Веропотвелян зробив такі висновки:

- NIPT – найбільш чутливий скринінговий тест на поширені анеуплоїдії;
- NIPT слід пропонувати жінкам з помірним ступенем ризику розвитку хромосомної патології, визначеним за результатами комбінованого пренатального скринінгу на строках гестації 11–14 тиж;
- вагітним з високим ступенем ризику виникнення хромосомних аномалій, які не бажають проходити інвазивну діагностику, може бути виконано NIPT;
- NIPT не є діагностичним тестом;
- NIPT є надійним лише у комбінації з УЗД плода;
- аномальний результат NIPT у поєднанні з аномальними сонографічними ознаками може бути підтверджений методом хоріонбіопсії;
- аномальний результат NIPT у поєднанні з нормальним результатом УЗД повинен бути підтверджений тільки при проведенні амніоцентезу, який залишається «золотим стандартом» пренатальної діагностики хромосомних анеуплоїдій;
- негативний результат NIPT не виключає наявності у плода іншої хромосомної патології, рідкісних трисомій, структурних аномалій каріотипу, хромосомного мозаїцизму, поліплоїдії;
- позитивний результат NIPT і нормальний каріотип плода, отриманий інвазивними методами, за відсутності патології плода за даними УЗД передбачає додаткове прищільне обстеження матері (виключення онкопатології).

Доповідь директора компанії **Natera (США) Саманти Леонард (Samantha Leonard)** була присвячена перевагам тесту Panorama®, який є найбільш точним NIPT з усіх існуючих сьогодні. Він дає можливість визначити індивідуальний ризик народження дитини із хромосомними аномаліями.

Запровадження NIPT сприяло значному зниженню частоти хибнопозитивних результатів скринінгу. Наприклад, серед 265 жінок, направлених на інвазивну діагностику для підтвердження наявності синдрому Дауна у плода, виявленого шляхом біохімічного скринінгу, лише у 9 отримано позитивний результат. У той самий час результати NIPT підтверджуються у дев'яти з десяти жінок. Тому експерти професійних асоціацій вважають неінвазивні методи альтернативою комбінованому скринінгу I триместра.

Розроблена співробітниками компанії Natera методика тестування Panorama® ґрунтується на аналізі однострункових поліморфізмів. За допомогою алгоритму оцінюють понад 13 тис. варіацій послідовності ДНК для діагностики трисомій та інших хромосомних аномалій. На відміну від інших діагностичних методик за допомогою тесту Panorama® можна диференціювати фетальну і материнську ДНК.

Клінічні переваги тесту Panorama®:

- можливість визначити фетальну фракцію ДНК (порогове значення тесту – 2,8%);
- секвестрування мікроделецій;
- точність у визначенні статі плода (важливість даного аспекту пов'язана з тим, що деякі анеуплоїдії асоційовані зі статтю);
- єдиний метод детекції триплоїдій;
- при вагітності двійнею можливе секвестрування ДНК кожного плода, визначення моно- або дизиготності близнюків та ризику анеуплоїдії у кожного з них.

Додатковою опцією використання тесту Panorama® є оцінювання ризику анеуплоїдій при сурогатному материнстві та заплідненні донорської яйцеклітини.

Отже, перелік патологій, які можуть бути діагностовані при застосуванні методу Panorama®, включає:

- трисомії 21 (синдром Дауна), 18 (синдром Едвардса), 13 (синдром Патау);
- моносомію за X-хромосомою (синдром Тернера);
- трисомію статевих хромосом;
- повну молярну вагітність;
- синдром делеції 22q11.2;
- мікроделеції інших хромосом.

Огляд підготувала Вікторія Лисиця