Использование хромосомного микроматричного анализа для пренатальной диагностики

Клинические рекомендации

The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Lorraine Dugoff, MD; Mary E. Norton, MD; Jeffrey A. Kuller, MD

Society for Maternal·Fetal Medicine

Геномед

На протяжении 10 лет команда лаборатории «Геномед» - одна из лидеров в области инновационных и уникальных генетических исследований в России!

ООО «Геномед»

Бесплатная отправка материала из любого региона России

Лицензия № ЛО-77-01-019459 от 22 января 2020 г

8 (800) 333-45-38 | callcenter@genomed.ru

Общество Медицины Матери и Плода
(SMFM) Консультационная серия I № 41
smfm.org

Использование хромосомного микроматричного анализа для пренатальной диагностики

Общество Медицины Матери и Плода (SMFM); Лоррейн Дюгофф, доктор медицины; Мэри Э. Нортон, доктор медицины; Джеффри А. Куллер, доктор медицины

Хромомсомный мироматричный анализ – это полногеномный метод исследования высокого разрешения, который используется для выявления различных видов хромосомного дисбаланса, включая аномалии, определяемые при стандартном кариотипировании, а также субмикроскопические делеции и дупликации, называемые вариациями числа копий (CNV). Поскольку хромосомный микроматричный анализ имеет большее разрешение, чем обычное кариотипирование, он может выявлять делеции и дупликации размером вплоть от 50-100 тыс.п.н. Целью данного документа является обсуждение метода, преимуществ и недостатков хромосомного микроматричного анализа, показаний и ограничений к его проведению.

Мы рекомендуем:

1. Проведение хромосомного микроматричного анализа предлагается при обнаружении УЗ-маркеров хромосомной патологии плода и/или мертворождения. В этих случаях заменить им стандартное кариотипирование плода (КЛАСС 1А).

2. Обсуждение преимуществ и недостатков хромосомного микроматричного анализа и стандартного кариотипирования врачами-генетиками, либо врачами-консультантами с пациентами, которые планируют проведение амниоцентеза и биопсии ворсин хориона (БВХ). Оба эти варианта должны быть доступны для женщин, которые решили пройти диагностическое обследование (КЛАСС 1В).

3. Консультирование до и после обследования должно проводиться обученными консультантами по генетическим вопросам, врачами-генетиками или врачами других специальностей, имеющими опыт в интерпретации результатов хромосомного микроматричного анализа (Практические рекомендации).

4. Пациенты должны быть проинформированы о том, что хромосомный микроматричный анализ не выявляет все генетические заболевания или синдромы, связанных с точечными мутациями отдельных генов. Также хромосомный микроматричный анализ в некоторых случаях позволяет обнаружить кровное родство и определить отцовство (Практические рекомендации).

5. Пациенты, у которых в результате пренатальной диагностики обнаружены вариации числа копий с неопределенной значимостью (ВНЗ), должны получать консультации от экспертов, имеющих доступ к базам данных, в которых предоставлена постоянно обновляемая информация о корреляциях генотип-фенотип (Практические рекомендации).

Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) - это полногеномный метод исследования высокого разрешения, который может выявить большинство хромосомных аномалий, выявляемых с помощью обычного цитогенетического анализа, а также субмикроскопические делеции и дупликации, которые обозначают как вариации числа копий (CNV). CNV могут вызывать широкий спектр заболеваний человека, включая нарушения развития нервной системы и врожденные пороки развития, такие как пороки сердца и другие. ХМА рекомендуется в качестве теста первой линии в постнатальной диагностике врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы.

Накопленные в течение последнего десятилетия опыт и данные, демонстрируют улучшение выявления хромосомных аномалий в пренатальной диагностике с помощью ХМА по сравнению с обычным кариотипированием. ХМА может быть выполнен на некультивированных образцах ДНК, включая образцы, полученные при БВХ и амниоцентезе, что может привести к более быстрому проведению анализа по сравнению со стандартным кариотипированием.

Какие существуют типы микроматричного анализа?

В пренатальной диагностике используются два вида микроматриц: SNP-олигонуклеотидные микроматрицы и матрицы для сравнительной геномной гибридизации (CGH). В SNP- и CGH-матрицах ДНК из плодного материала, полученного при БВХ или амниоцентезе, гибридизируется на микроматрице, состоящей из ДНК-зондов, на твердой поверхности, такой как предметное стекло или кремниевый чип.

CGH сравнивает образец ДНК плода с нормальным эталонным образцом ДНК (Рисунок 1). Образцы исследуемой и эталонной ДНК метят 2-мя флуоресцентными красителями разного цвета, затем смешивают и гибридизируют на микроматрице. Интенсивность свечения 2-х связанных флуорохромов оценивают с помощью программного обеспечения.

Дубликации будут иметь более высокий сигнал гибридизации, тогда как делеции будут иметь более низкий сигнал гибридизации по сравнению с контрольным образцом.
SNP - это вариация последовательности ДНК размером в один нуклеотид среди людей. В SNP-матрицах только исследуемый образец ДНК гибридизируется с микроматрицей (Рисунок 2).

SNP-матрицы обнаруживают CNV путем измерения интенсивности сигналов зонда, как это происходит при CGH. CGH-матрицы способны обнаруживать только CNVs, в то время как SNP матрицы также могут выявлять триплоидию и области в 2-х гомологичных хромосомах, идентичные друг другу, как это происходит при однородительской дисомии (ОРД) и кровном родстве. При ОРД обе копии хромосомы наследуются от одного и того же родителя, а не по одной от каждого родителя. ОРД ассоциируется с генетическими нарушениями, такими как синдром Прадера-Вилли, который может возникать, когда обе копии хромосомы 15 наследуются по материнской линии. SNP-матрицы также могут обнаруживать случаи контаминации материнскими клетками и мозаицизма.

Матрицы могут включать в себя зонды, которые охватывают весь геном или могут быть нацелены на покрытие в известных патогенных областях генома и более ограниченное покрытие остальной части генома. Преимущество таргетных матриц состоит в том, что они уменьшают вероятность выявления варианта с неопределенной значимостью (см. Раздел «Какие существуют риски использования ХМА? Какова вероятность вариантов с неопределенной значимостью и как их интерпретировать?»). В целом, матрицы, используемые для пренатальной диагностики, имеют более низкое разрешение, чем те, которые используются для постнатальной диагностики.

Что может обнаружить ХМА? Чем он отличается от кариотипирования?

Стандартное кариотипирование может обнаруживать анеуплоидии (аномалии в количестве хромосом), относительно большие структурные аномалии, такие как делеции или дупликации размером от 5-10 Mb, которые видны микроскопически, а также сбалансированные или несбалансированные транслокации и инверсии. ХМА имеет большее разрешение, чем обычное кариотипирование, что позволяет обнаруживать значительно меньшие субмикроскопические делеции и дупликации, как правило, вплоть до уровня от 50 до 100 тыс.п.н. ХМА также может обнаружить вариации количества копий вблизи точек разрыва хромосомы при перестройках, которые кажутся сбалансированными при обычном кариотипировании. Типы аномалий, которые могут быть обнаружены с помощью CGH и SNPматриц и стандартного кариотипирования, приведены в Таблице 1.

Отметка	Пациент	Контроль	Зеленый : Красный
●	2 копии	2 копии	1.0 : 1.0
●	3 копии	2 копии	1.5 : 1.0
●	1 копия	2 копии	0.5 : 1.0

Источник: Karampetsou E, Morrogh D, Chitty L. Технология микроматричного анализа для диагностики хромосомных аберраций плода: какую платформу использовать? JClinMed 2014;3: 663-78 SMFM: Применение хромосомного микроматричного анализа в пренатальной диагностике. AmJ Акушерство и гинекология 2016 г.

РИСУНОК 1

Сравнительная геномная гибридизация

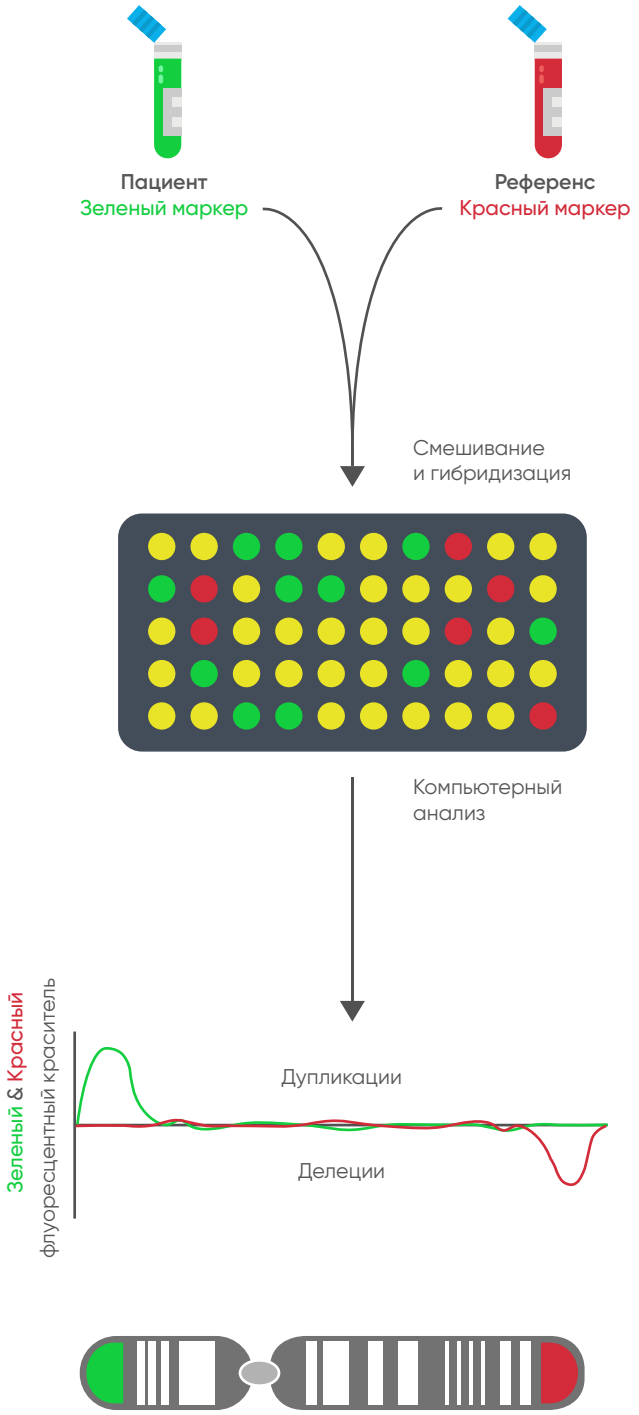
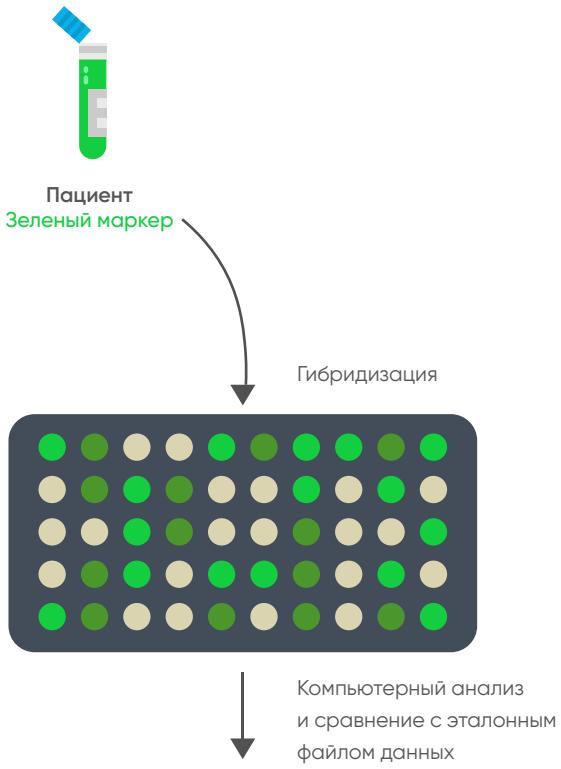
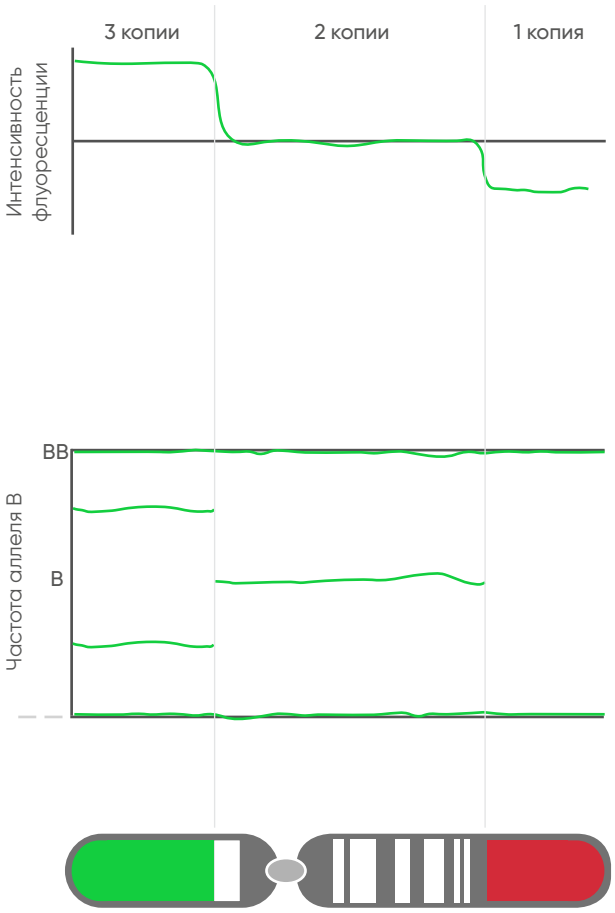


РИСУНОК 2

Матрицаоднонуклеотидных полиморфизмов (SNP)





В нескольких крупномасштабных исследованиях сравнивалось пренатальное использование хромосомного микроматричного анализа с обычным кариотипированием. Многоцентровое исследование 2012 года, спонсируемое Национальным Институтом Здоровья Ребенка и Развития Человека (NICHD), продемонстрировало, что ХМА является наиболее эффективным для плодов с УЗ-маркерами хромосомной патологии.

При беременности с УЗ-маркерами хромосомной патологии плода, и нормальным кариотипом, ХМА выявил клинически значимые делеции или дупликации в 6,0% случаев.

Таблица 1

Аномалии, обнаруженные с помощью стандартного кариотипирования, CGH- и SNP-матриц

Метод	Анеуплоидия	Сбалансированные транслокации и инверсии	Несбалансированные транслокации	Триплоидия	АОН/родство	CNV
Стандартное кариотипирование	+	+	+	+	–	–
CGH Матрицы	+	–	+	–	–	+
SNP Матрицы	+	–	+	+	+	+

АОН (отсутствие гетерозиготности), CGH (сравнительная геномная гибридизация), CNV (вариации числа копий),

SNP (однонуклеотидный полиморфизм)

SMFM: Применение хромосомного микроматричного анализа в пренатальной диагностике. Am J Акушерство и гинекология 2016 г.

У беременных без УЗ-маркеров хромосомной патологии плода и нормальным кариотипом плода, у которых БВХ или амниоцентез выполнялись в связи с возрастным риском или положительным скринингом на анеуплоидии, ХМА показал клинически значимые результаты в 1,7% случаев. В систематическом обзоре четырех крупномасштабных исследований, включая исследование NICHD, сообщалось о клинически значимых делециях или дупликациях в 6,5% (201/3090) случаев при наличии УЗ-маркеров хромосомной патологии плода, в 1,0% (50/5108) случаев при возрастном риске и в 1,1% (44/4164) случаев, в которых БВХ или амниоцентез проводились по другой причине, включая тревогу родителей, повышенный риск по результатам биохимического скрининга или хромосомной патологии в анамнезе. Во всех этих случаях плоды имели нормальный кариотип.

Другое преимущество ХМА состоит в том, что этот метод не требует культивирование клеток, в отличие от обычного кариотипирования, которое требует клеточной культуры. Это различие может позволить сократить время анализа. Кроме того, ХМА можно проводить на мацерированной ткани, полученной из постабортного материала, клетки которого могут не расти в культуре ткани; следовательно, ХМА может с большей вероятностью дать результат при условии, возможности получения достаточного количества ДНК хорошего качества.

Популяционное исследование 532 случаев мертворождения, проведенное Сетью Совместных Исследований Мертворождения, показало, что хромосомный микроматричный анализ дает результаты чаще, чем стандартный анализ кариотипирования (87,4% в сравнении с 70,5%, P <0,0001), и обеспечивает более широкое выявление генетических аномалий (8,3% в сравнении с 5,8%, P = .0067).5 **Мы рекомендуем предлагать ХМА при обнаружении УЗ-маркеров хромосомной патологии плода и/или мертворождении, и в этих случаях заменить им стандартное кариотипирование плода (КЛАСС 1А).**

Какие существуют ограничения по проведению ХМА?

Поскольку ХМА направлен на поиск геномного дисбаланса, то этот метод не способен обнаружить полностью сбалансированные хромосомные перестройки, такие как транслокации или инверсии. Однако подавляющее большинство сбалансированных перестроек приводит к нормальному исходу беременности. Кроме того, ХМА не предоставляет информацию о механизме возникновения генетического дисбаланса. Например, если имеется дупликация всей хромосомы 13, то ХМА не может различить трисомию 13 и несбалансированную робертсоновскую транслокацию, при которой требуется консультирование из-за риска повторения.

Поэтому в таких случаях следует проводить кариотипирование, чтобы исключить транслокацию, которая могла быть унаследована. ХМА может не обнаруживать низкоуровневый мозаицизм, а некоторые матрицы не обнаруживают триплоидию. Однако SNP матрицы, как правило, способны обнаруживать более низкие уровни мозаицизма, а также триплоидию.

ХМА не обнаруживает CNVs, которые находятся в областях, не представленных на матрице, и очень маленькие CNVs, которые находятся ниже уровня обнаружения. В некоторых случаях постнатальный Х МА может идентифицировать CNV, которая не была обнаружена пренатально, из-за того, что постанатальные матрицы имеют большее разрешение. Кроме того, ХМА не обнаруживает точечные мутации в отдельных генах, включая те, которые вызывают такие заболевания как серповидноклеточная анемия, муковисцидоз и многие из скелетных дисплазий и многие другие.

Какие существуют риски использования ХМА? Какова вероятность вариантов с неопределенной значимостью и как их следует интерпретировать?

Недостатком ХМА является невозможность точно интерпретировать клиническую значимость ранее не сообщавшихся CNVs или точно предсказать фенотип некоторых CNVs, при которых наблюдаются различные клинические проявления. CNVs характеризуются как непатогенные, клинически значимые (т. е. патогенные), а также как варианты с неопределенной клинической значимостью (ВНЗ). Общая распространенность ВНЗ составляет приблизительно 1-2%. В многоцентровом исследовании, спонсируемом NICHD, сообщалось о распространенности патогенных CNVs на 0,9% и распространенности ВНЗ на 1,5% случаев с нормальными кариотипами. В качественном исследовании 12-ти пар, которые получили в результате ХМА патогенный вариант (n = 6) или ВНЗ (n = 6), сообщалось, что участники, чьи плоды имели ВНЗ, испытывали повышенную тревогу и переживания из-за ограниченного объема информации, доступной для них, чтобы понять и оценить будущее здоровье и развитие своего ребенка и принять решение о сохранении беременности. Некоторые из этих пар чувствовали себя «еще более неосведомленными после хромосомного микроматричного анализа».

К счастью, дополнительная информация о классификации CNVs накапливается быстро, что должно привести к снижению частоты сообщаемых ВНЗ с течением времени.

Мы рекомендуем пациентам, у которых обнаружен ВНЗ у плода, получить консультацию экспертов, имеющих доступ к базам данных, в которых предоставлена постоянно обновляемая информация о корреляциях генотип-фенотип (Практические рекомендации). Пациенты должны быть осведомлены о значимости результатов, включая все варианты исхода беременности, а также должны быть обеспечены необходимыми ресурсами и поддержкой. Дальнейшее обследование должно быть предложено по показаниям. Одним из начальных этапов диагностики является определение носительства одним из родителей той же CNV, которая была обнаружена у плода. CNVs, возникшие de novo, с большей вероятностью являются патогенными. Также нельзя исключать возможной патологии плода, если у здорового родителя обнаружена такая же CNV, что и у плода, так как некоторые имеют неустойчивые клинические проявления. При интерпретации ВНЗ необходимо оценить конкретные гены, которые содержатся в делетированных или дуплицированных областях. В целом, небольшие дупликации имеют меньшую клиническую значимость, чем небольшие делеции.

Когда следует предлагать проведение микроматричного анализа и каковы показания к нему?

Американская Коллегия Акушеров и Гинекологов (ACOG) и Общество Медицины Матери и Плода (SMFM) рекомендуют, «всем беременным женщинам должен быть предложен пренатальный скрининг на анеуплоидии или диагностическое обследование независимо от возраста матери или других факторов риска. Различия между скринингом и диагностическим обследованием также должны быть объяснены».

РИСУНОК 3

Алгоритм применения хромосомного микроматричного анализа (ХМА) в пренатальной диагностике

SMFM: Применение хромосомного микроматричного анализа в пренатальной диагностике. Am J Акушерство и гинекология 2016 г.

ХМА особенно рекомендуется, при обнаружении УЗ-маркеров хромосомной патологии плода и/или гибели плода. В этих случаях ХМА заменяет потребность в кариотипировании плода. При отсутствии УЗ-маркеров хромосомной патологии плода, независимо от возраста матери, ACOG и SMFM рекомендуют проводить либо кариотипирование плода, либо ХМА после инвазивной процедуры. (Рисунок 3).

В настоящее время некоторые клиницисты рекомендуют ХМА в качестве исследования первой линии всякий раз, когда планируется хромосомный анализ плода, тогда как другие оставляют ХМА для случаев, в которых имеются УЗ-маркеры хромосомной патологии плода, чтобы избежать возможности обнаружения ВНЗ.

Распространенность значительных аномалий, выявленных с помощью ХМА, в случаях с нормальным кариотипом и нормальным результатом ультразвукового исследования составила 1/60 (1,7%) в исследовании NICHD. Данные, объединенные из 5 исследований пренатального ХМА, выявили 0,5% распространенности отклонений, выявленных микроматричным анализом, которые не могут быть обнаружены обычным кариотипированием, у 3151 женщины, которые прошли инвазивное обследование в связи с возрастным риском. Эта распространенность достаточно высока, поэтому клиницисты должны обсудить преимущества и ограничения, связанные с ХМА и стандартным кариотипированием, со своими пациентами, которые планируют амниоцентез и БВХ.

Мы рекомендуем, чтобы клиницисты обсуждали преимущества и ограничения ХМА и стандартного кариотипирования с пациентами, которые планируют амниоцентез и БВХ. Оба варианта должны быть доступны для женщин, которые решили пройти диагностическое обследование (КЛАСС 1В).

ХМА следует рассматривать как следующий этап диагностики в случае обнаружения при кариотипировании сбалансированной перестройки de novo, чтобы исключить дисбаланс в одной или обеих точках разрыва. Исследование, в котором ХМА было выполнено в 239 пренатальных случаях с наличием сбалансированных перестроек, обнаруженных при кариотипировании, показало, что в 7,9% случаев обнаружились дуликации или делеции в одной или обеих точках разрыва. Еще 1,7% имели клинически значимые дупликации или делеции в другом месте генома, что объясняло пренатальный фенотип. С помощью ХМА можно установить происхождение и содержание маркерных или кольцевых хромосом, обнаруженных с помощью стандартного кариотипирования.

Когда целесообразно выполнять только кариотипирование? Нужно ли выполнять кариотипирование, если проводится микроматричный анализ?

Стандартное кариотипирование и/или быстрое FISH-исследование (Флуоресцентная гибридизация in situ) может быть более подходящим, если на основании данных пренатального УЗИ есть существенные подозрения на частую анеуплоидию, такую как трисомия 21, 18, 13 или моносомия X. В этих обстоятельствах стандартное кариотипирование и флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) может обеспечить более быстрый результат, более чувствительное обнаружение низкоуровневого мозаицизма и исключить трисомию, связанную с транслокацией. ХМА может быть выполнен в том случае, если результаты FISH или кариотипирования в норме.

Стандартное кариотипирование является наиболее подходящим исследованием первой линии для пар с историей невынашивания беременности для выявления потенциальных сбалансированных транслокаций.

Есть некоторые ситуации, в которых кариотипирование должно выполняться после патологического результата микроматричного анализа. Когда ХМА идентифицирует трисомию акроцентрической хромосомы (13, 14, 15, 21 или 22), необходимо выполнить кариотипирование, чтобы исключить несбалансированную робертсоновскую транслокацию, которая могла быть унаследована. FISH или кариотипирование рекомендуется в некоторых случаях для исключения наследованиянебольших дупликаций. Эта информация необходима для предоставления точной информации о возможных рисках повторения.

Как следует консультировать пациентов перед проведением ХМА?

Консультирование до и после обследования должно проводиться обученными консультантами по генетическим вопросам, врачами-генетиками или врачами других специальностей, обладающими экспертными знаниями в области интерпретации результатов ХМА (Приложение 1).

Мы рекомендуем, чтобы консультирование до и после обследования проводилось обученными консультантами по генетическим вопросам, генетиками или врачами других специальностей,обладающими экспертными знаниями в области интерпретации результатов ХМА (Практические рекомендации).

Клиницисты должны быть знакомы с микроматрицей, используемой в их лаборатории, включая показатель ВНЗ. Пациентов следует проинформировать, что по сравнению со стандартным кариотипированием Х МА обнаружит потенциально патогенные CNV дополнительно в 6-7% случаев с УЗ-маркерами хромосомной патологии плода и в 1-1,7% случаев без них. Пациенты также должны быть проинформированы о вероятности обнаружения ВНЗ в 1,4-2,1% случаев. Консультирование перед обследованием должно включать обсуждение спектра нарушений, которые могут быть обнаружены с помощью ХМА, включая нарушения с тяжелыми неврологическими фенотипами, а также пациентов с более легкими или приобретенными фенотипами.

Пациентов также следует проинформировать, что ХМА не обнаруживает все генетические заболевания или синдромы, связанные с точечными мутациями отдельного гена. Пациентам также следует сообщить что в некоторых случаях ХМА может обнаружить кровное родство и определить отцовство. **Мы рекомендуем информировать пациентов о том, что ХМА не выявляет все генетические заболевания или синдромы и в частности, не выявляет точечные мутации отдельного гена. Также в некоторых случаях ХМА может обнаруживать кровное родство и определить отцовство (Практические рекомендации).**

Какие образцы можно использовать?

ХМА может выполняться на ДНК, полученной при амниоцентезе, БВХ, из пуповинной крови плода и постабортного материала. ДНК, полученная из клеток мезенхимального ядра клеток ворсин хориона и некультивируемых амниоцитов, предпочтительнее ДНК из культивируемых клеток, так как обеспечивает более быстрый анализ и исключает возможность появления артефактов в культуре. Некоторые лаборатории требуют, чтобы с исходным образцом для ХМА был отправлен образец материнской крови, в то время как другие лаборатории запрашивают родительские образцы только при обнаружении CNV, чтобы выяснить ее происхождение: унаследованная или de novo.

Есть ли различия между пренатальным и постнатальным микроматричным анализом?

В постнатальной диагностике ХМА используются для объяснения существующих отклонений, тогда как в пренатальном периоде ХМА необходим для прогнозирования развития плода. Во многих пренатальных случаях пациенты предпочитают проводить ХМА для подтверждения отсутствия патогенного варианта.

ХМА рекомендуются в качестве теста первой линии в постнатальном диагностике пациентов с множественными врожденными пороками развития, задержкой развития/умственной отсталостью и/или расстройствами аутистического спектра с клинически значимыми признаками.

Приложение 1

Пример скрипта для консультирования пациентов перед проведением ХМА

Пациентам, планирующимпренатальную диагностику и хромосомный микроматричный анализ, следует сообщить, что:

«Хромосомный микроматричный анализ - это генетическое обследование, которое исследует хромосомы более детально, чем то, что делается с помощью стандартного кариотипирования (хромосомного анализа). Это означает, что микроматричный анализ может обнаружить отклонения, которые будут пропущены при обычном исследовании кариотипа. Однако это также означает, что иногда выявляются небольшие отклонения, которые имеют неопределенное клиническое значение и могут указывать или не указывать на проблему с плодом».

Кроме того, консультирование перед обследованием должно включать следующую информацию:

- Хромосомный микроматричный анализ может выявить подавляющее большинство значительных отклонений, обнаруживаемых с помощью кариотипирования, а также многие дополнительные генетические заболевания. Но он не сможет идентифицировать все генетические нарушения.
- Могут быть идентифицированы болезни, при которых клиническая картина может сильно варьироваться от легкой до тяжелой. И может оказаться невозможным предсказать, каким будет исход у данного конкретного пациента.
- Обследование может установить кровное родство или определить отцовство.
- Могут быть выявлены генетические изменения, которые могут вызывать или не вызывать заболевание. Могут потребоваться образцы от обоих родителей, чтобы помочь понять значение результатов.
- Результаты обследований могут выявить болезни, которые возникают во взрослом возрасте, которые не влияют на здоровье в период новорожденности или детства, но могут проявится с различной степенью тяжести в дальнейшей жизни. Выявление таких результатов может также указывать на то, что у одного из родителей есть то же заболевание, но симптомы еще не проявились.

У таких пациентов, при нормальном кариотипе, приблизительно в 15% случаев обнаружены клинически значимые варианты при проведении ХМА. В постнатальных случаях установление диагноза важно для родителей по многим причинам, включая прекращение поиска диагноза, определение прогноза для ребенка, а также планирования следующей беременности.

Преимущество обнаружения клинически значимого варианта при ХМА может компенсировать обратную сторону обнаружения ВНЗ. В пренатальном периоде, особенно в случаях со УЗ-аномалиями плода, ВНЗ может вызывать значительный стресс и беспокойство, в связи с чем родители могут рассматривать вариант прерывания беременности.

Может быть трудно интерпретировать значение CNV внутриутробно из-за ограничений визуализации плода и ограниченной информации, доступной в настоящее время, связывающей пренатально обнаруженную CNV с постнатальными фенотипами.

Чтобы уменьшить вероятность выявления ВНЗ, многие специалисты рекомендуют использовать таргетный, а не полногеномный подход в пренатальных случаях. В таргетных матрицах используются платформы, которые в первую очередь идентифицируют CNVs, клиническая интерпретация которых однозначна, таких как трисомии или хорошо описанные микроделеционные/микродупликационные синдромы. Таргетные матрицы, однако, также могут привести к снижению диагностической значимости.

За последние несколько лет плотность зондов таргетных матриц увеличилась, и, поскольку знания о классификации CNVs продолжают расширяться, разница между полногеномными и таргетными матрицами сужается.

Как упоминалось ранее, постнатальный ХМА обычно имеет большее разрешение, чем тот, которые используется в пренатальном периоде, и, следовательно, в некоторых случаях может идентифицировать CNV, которые не были идентифицированы пренатально.

Какие руководства относительно использования ХМА существуют в других научных сообществах?

Последние руководства от нескольких международных и национальных обществ выступают за выборочное использование ХМА для беременных, проходящих пренатальное обследование.

Суммарное изложение рекомендаций

Номер	Рекомендации	Класс
1	Мы рекомендуем предлагать ХМА в тех ситуациях, когда генетический анализ проводится в случаях со структурными аномалиями плода и/или мертворождения, и заменяет потребность в кариотипировании плода в этих случаях	1A Настоятельная рекомендация, достоверные данные
2	Мы рекомендуем, чтобы поставщики обсуждали преимущества и ограничения ХМА и обычного кариотипирования с пациентами, которые рассматривают амниоцентез и ПВХ, и чтобы оба варианта были доступны для женщин, которые решили пройти диагностическое обследование	1B Настоятельная рекомендация, устойчивые данные
3	Мы рекомендуем, чтобы консультирование до и после обследования проводилось обученными консультантами по генетическим вопросам, генетиками или другими поставщиками услуг, обладающими экспертными знаниями в области интерпретации результатов ХМА	Практические рекомендации
4	Мы рекомендуем информировать пациентов о том, что ХМА не выявляет все генетические заболевания или синдромы и, в частности, не выявляет точечные мутации единичного гена, а также что в некоторых случаях ХМА может обнаруживать кровное родство и отцовство	Практические рекомендации
5	Мы рекомендуем пациентам, у которых обнаружен ВНЗ у плода, получить консультацию экспертов, которые имеют доступ к базам данных, которые предоставляют обновленную информацию о корреляциях генотип-фенотип	Практические рекомендации

SMFM: Применение хромосомного микроматричного анализа в пренатальной диагностике. Am J Акушерство и гинекология 2016 г.

ACOG и SMFM опубликовали совместные рекомендации по использованию микроматричного анализа в пренатальной диагностике в 2013 году. ХМА рекомендуется в случае обнаружения УЗ-маркеров хромосомной патологии плодаи / или мертворождении.
В этих условиях ХМА заменяет потребность в кариотипировании. В случаях с плодом без УЗ-аномалий могут быть выполнены ХМА или стандартное кариотипирование.

Важное значение имеет всестороннее генетическое консультирование пациента до и после исследования, а также наличие информированного согласия.

Хотя Американская Коллегия Медицинской Генетики опубликовала руководства для клинических лабораторий, организация не опубликовала руководства для врачей-клиницистов в отношении использования пренатального микроматричного анализа.
Общество Акушеров и Гинекологов Канады и Канадская Коллегия Медицинских Генетиков заявляют, что ХМА не рекомендуется при беременности с низким риском хромосомных аномалий, но может быть подходящим диагностическим обследованием в случаях выявления изменений у плода, обнаруженных при УЗИ или магнитно-резонансной томографии.

Рабочая группа от имени Объединенного Комитета Великобритании по Геномике в Медицине рекомендовала в июне 2015 года, чтобы пренатальное обследование с помощью ХМА было показано при наличии одного или нескольких УЗ-маркеров хромосомной патологии плода, толщине воротникового пространства ≥3,5 мм и у плодов с анеуплоидией половых хромосом, выявленных при кариотипировании, которые не могут объяснить ультразвуковую аномалию (например, XXX, XXY и XYY).

В официальном заявлении Итальянского Общества Генетики Человека 2012 года было рекомендовано использовать ХМА только в качестве обследования второго уровня для дополнения, но не для замены стандартного кариотипирования в пренатальных случаях со структурными аномалиями плода, а также с впервые выявленными хромосомными перестройками и сверхчисленными маркерными хромосомами для установления их происхождения и геномного содержания.

Руководства

Организация	Название публикации	Год публикации
ACOG и SMFM	Экспертное заключение № 581, Применение хромосомного микроматричного анализа в пренатальной диагностике	2013
ACOG и SMFM	Практический бюллетень № 162: пренатальные диагностические тесты на выявление генетических нарушений	2016
SOGC и CCMG	Применение метода матричной геномной гибридизации в пренатальной диагностике в Канаде	2011
Объединенный Комитет Великобритании по геномике в медицине, Королевский колледж патологов	Рекомендации по применению метода хромосомного микроматричного анализа во время беременности	2015
Итальянское Общество Генетики Человека	Применение микроматричного анализа в пренатальной диагностике: о фициальное заявление для цитогенетической рабочей группы	2011

Содержание данного документа отражает национальные и международные рекомендации по применению хромосомного микроматричного анализа в пренатальной диагностике

ACOG, Американский Колледж Акушеров и Гинекологов, SMFM, Общество Медицины Матери и Плода, SOGC, Общество Акушеров и Гинекологов Канады и CCMG, Канадский Колледж Медицинских Генетиков
SMFM: Применение хромосомного микроматричного анализа в пренатальной диагностике. Am J Акушерство и гинекология 2016 г.

Список литературы

1. Martin CL, Kirkpatrick BE, Ledbetter DH. Copy number variants, an-euploidies and human disease. Clin Perinatal 2015;42:227-42.
2. Fruhman G, Van den Veyver IB. Applications of array comparativegenomic hybridization in obstetrics. ObstetGynecolClin North Am2010;37:71-85.
3. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. N Engl J Med 2012;367:2175-84.
4. Callaway JL, Shaffer LG, Chitty LS, Rosenfeld JA, Crolla JA. The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature. PrenatDiagn 2013;33:1119-23.
5. Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al. NICHD Stillbirth CollaborativeResearch Network. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. N Engl J Med 2012;367:2185-93.
6. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; WorkingGroup for the American College of Medical Genetics and GenomicsLaboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. Genet Med 2013;15:901-9.
7. Conlin LK, Thiel BD, Bonnemann CG, et al. Mechanisms of mosaicism,chimerism and uniparental disomy identified by single nucleotide polymorphism array analysis. Hum Mol Genet 2010; 19:1263-75.
8. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. Ultrasound ObstetGynecol 2013;41:610-20.
9. Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, et al. Experience with microarray based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies. PrenatDiagn 2012;32:976-85.
10. Werner-Lin A, Barg FK, Kellom KS, et al. Couple's narratives of communion and isolation following abnormal prenatal microarray testing results. QualHealthRes [Epubahead of print].
11. Vetro A, Bouman K, Hastings R, et al. The introduction of arrays in prenatal diagnosis: a special challenge. Hum Mutat 2012;33:923-9.
12. Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. Practice Bulletin No.162. American College of Obstetricians and Gynecologists. ObstetGynecol 2016;127:e108-22.
13. The use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis.Committee Opinion No. 581. American College of Obstetricians and Gynecologists. ObstetGynecol 2013;122:1374-7.
14. Evans MI, Andriole S, Evans SM. Genetics: update on prenatal screening and diagnosis. ObstetGynecolClin North Am 2015;42:193-208
15. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet 2010;86:749-64.
16. Darilek S, Ward P, Pursley A, et al. Pre- and postnatal genetic testing by array-comparative genomic hybridization: genetic counseling perspectives. Genet Med 2008; 10:13-8.
17. Cheng LE, Wiita A, Qi Z, Yu J. Challenges in prenatal cytogenomicmicroarray reporting: balancing laboratory findings, clinical utility and patient anxiety. N A J Med Sci 2014;7:148-55.
18. Westerfield L, DarilekS, van den Veyver IB. Counseling challenges with variants of uncertain significance and incidental findings in prenatal genetic screening and diagnosis. J Clin Med 2014;3:1018-32.

19. Dugoff L. Application of Genomic Technology in Prenatal Diagnosis. N Engl J Med 2012;367:2249-51.

20. Hui L, Bianchi DW. Recent advances in the prenatal interrogation of the human fetal genome. Trends Genet 2013;29:84-91.

21. Hillman SC, McMullan DJ, Williams D, MaherER, Kilby MD. Microarray comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis: a review. Ultrasound ObstetGynecol 2012;40:385-91.

22. Breman A, Pursley AN, Hixson P, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in a diagnostic laboratory; experience with >1000 cases and review of the literature. PrenatDiagn 2012;32:351 -61.

23. Duncan A, Langlois S; SOGC Genetics Committee; CCMG Prenatal Diagnosis Committee. Use of array genomic hybridization technology in prenatal diagnosis in Canada. J ObstetGynaecol Can 2011;33:1256-9.

24. Gardiner C, Wellesley D, Kilby MD. Kerr B on behalf of the JointCommittee on Genomics in Medicine. Recommendations for the use of chromosome microarray in pregnancy. Royal College of Pathologists June 2015.

25. Novell! A, Grati FR, Ballarati L, et al. Microarray application in prenatal diagnosis: a position statement from the cytogenetics working group of theItalian Society of Human Genetics (SIGU), November 2011. Ultrasound ObstetGynecol 2012;39:384-8.

26. Anthem Chromosomal microarray analysis (CMA) for Developmental Delay, Autism Spectrum Disorder, Intellectual Disability (Intellectual Developmental Disorder) and Congenital Anomalies, 10/6/2015. Availableat: https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_c139365.html. Accessed June 26, 2016.

27. Aetna Comparative genomic hybridization, 11/24/2015. Available at:http://www.aetna.eom/cpb/medical/data/7 00_799/0787.html. Accessed June 26, 2016.

28. United Healthcare Medical Policy. Chromosome microarray testing.10/1/2015. Available at: https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Toolsand Resources/PoliciesandProtocols/MedicalPolicies/MedicalPolicies/Chromosome_Microarray_Testing.pdf.Accessed June 26, 2016.