

Центральный НИИ Эпидемиологии



Организация пренатального скрининга в Центре молекулярной диагностики

Тиванова Е.В.

Неинвазивный пренатальный скрининг

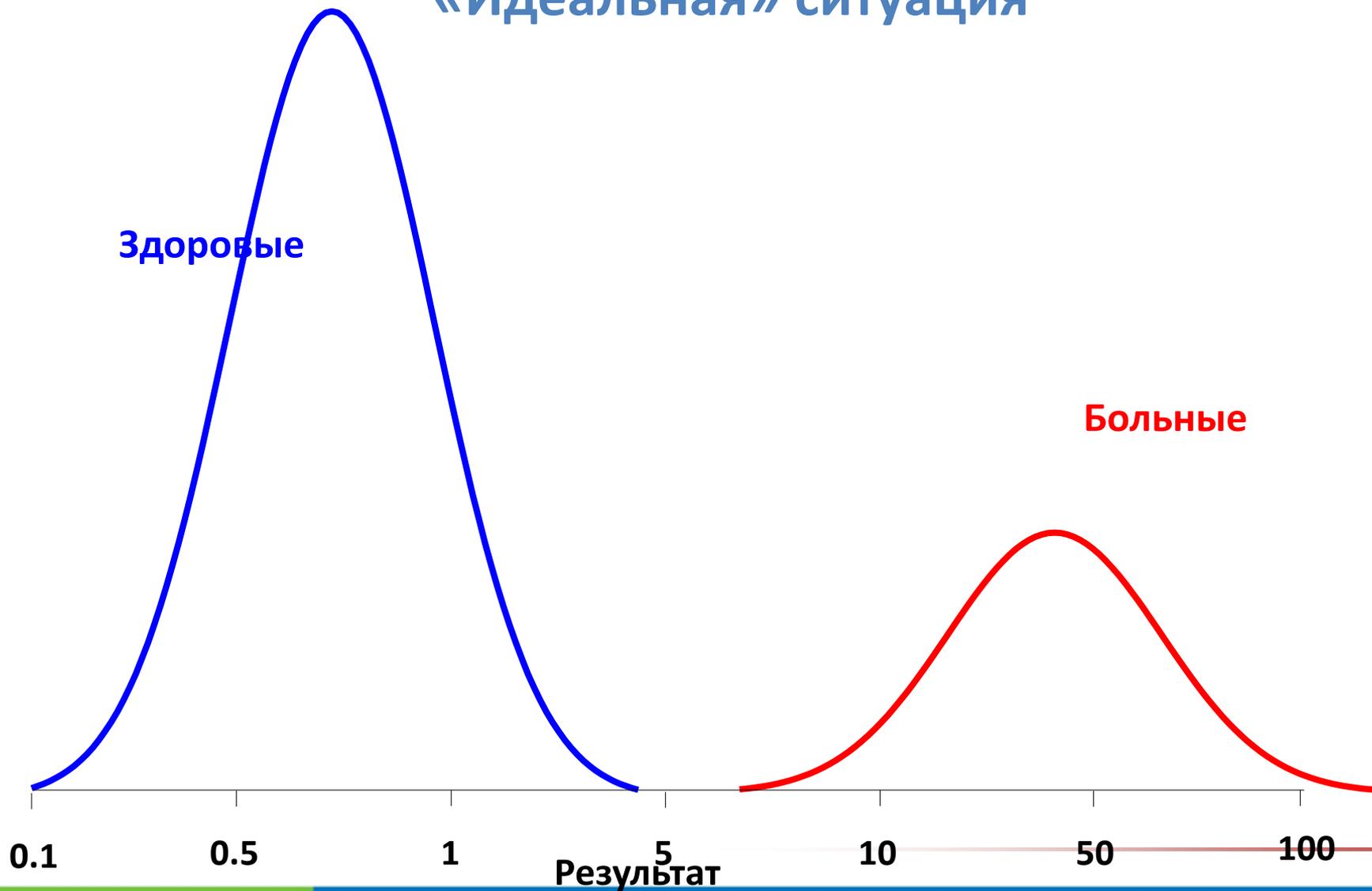
Основные понятия и принципы

Организация работы в ЦМД

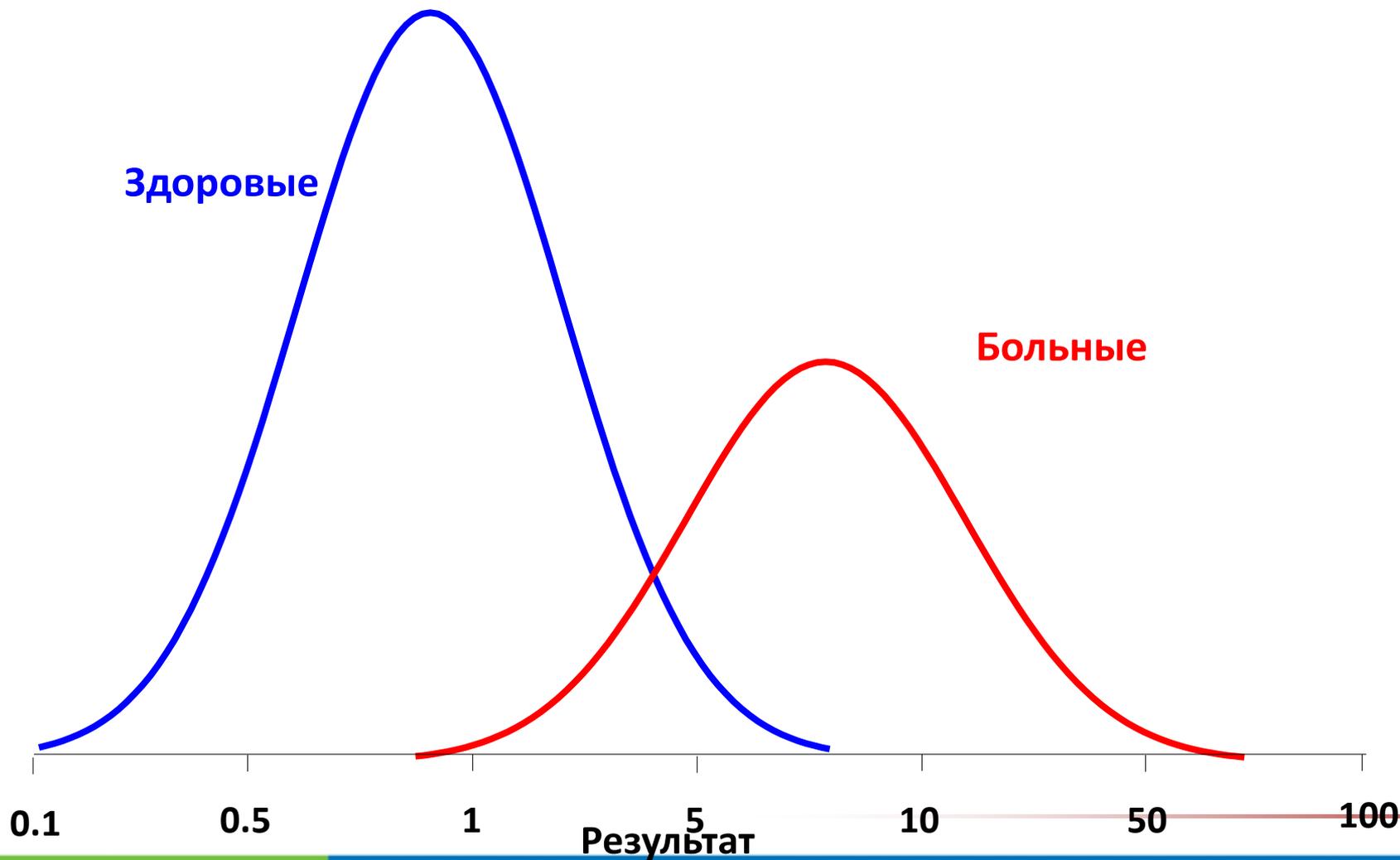
Современные методы
И ВОЗМОЖНОСТИ



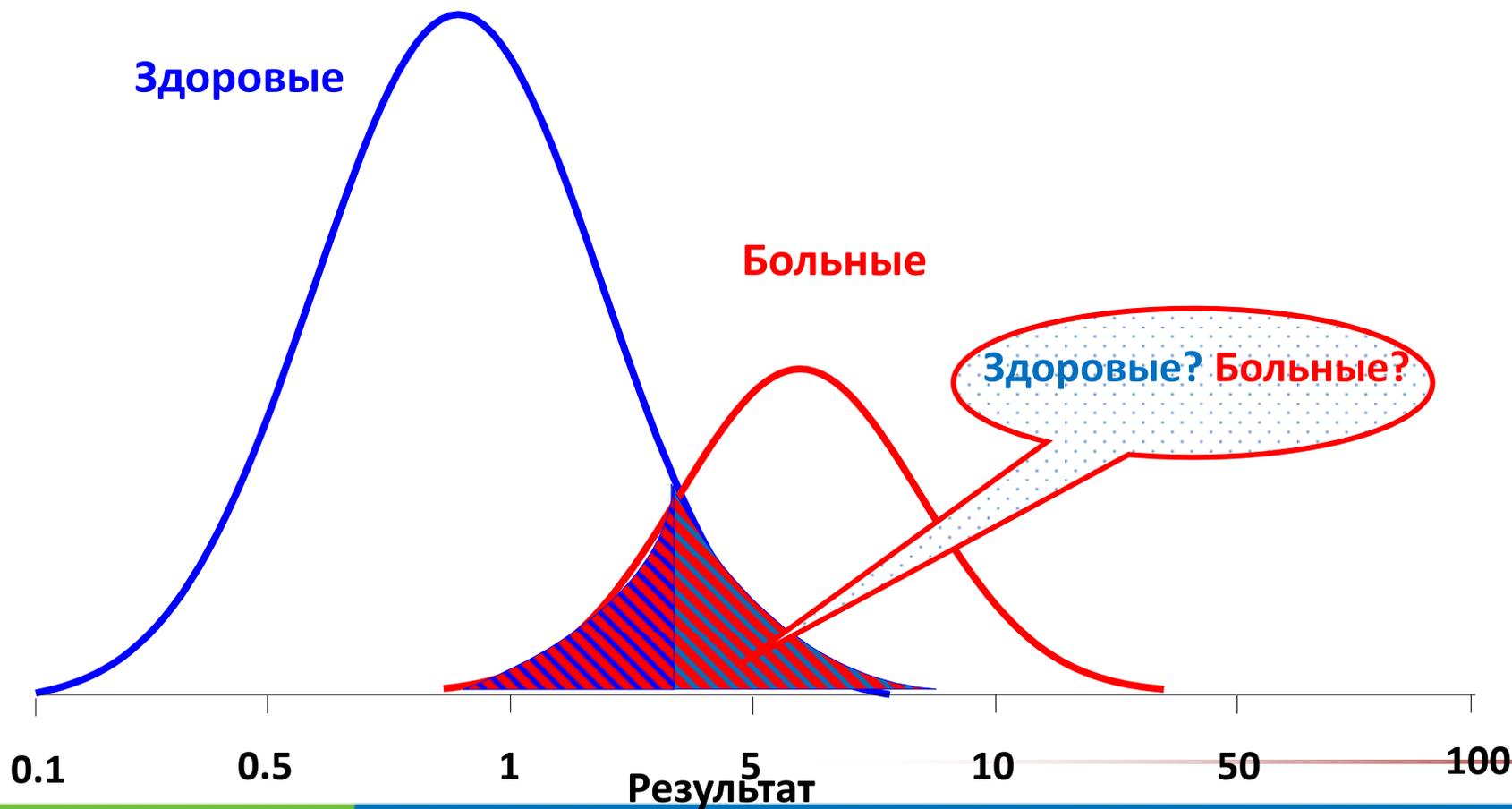
«Идеальная» ситуация



Реальная ситуация



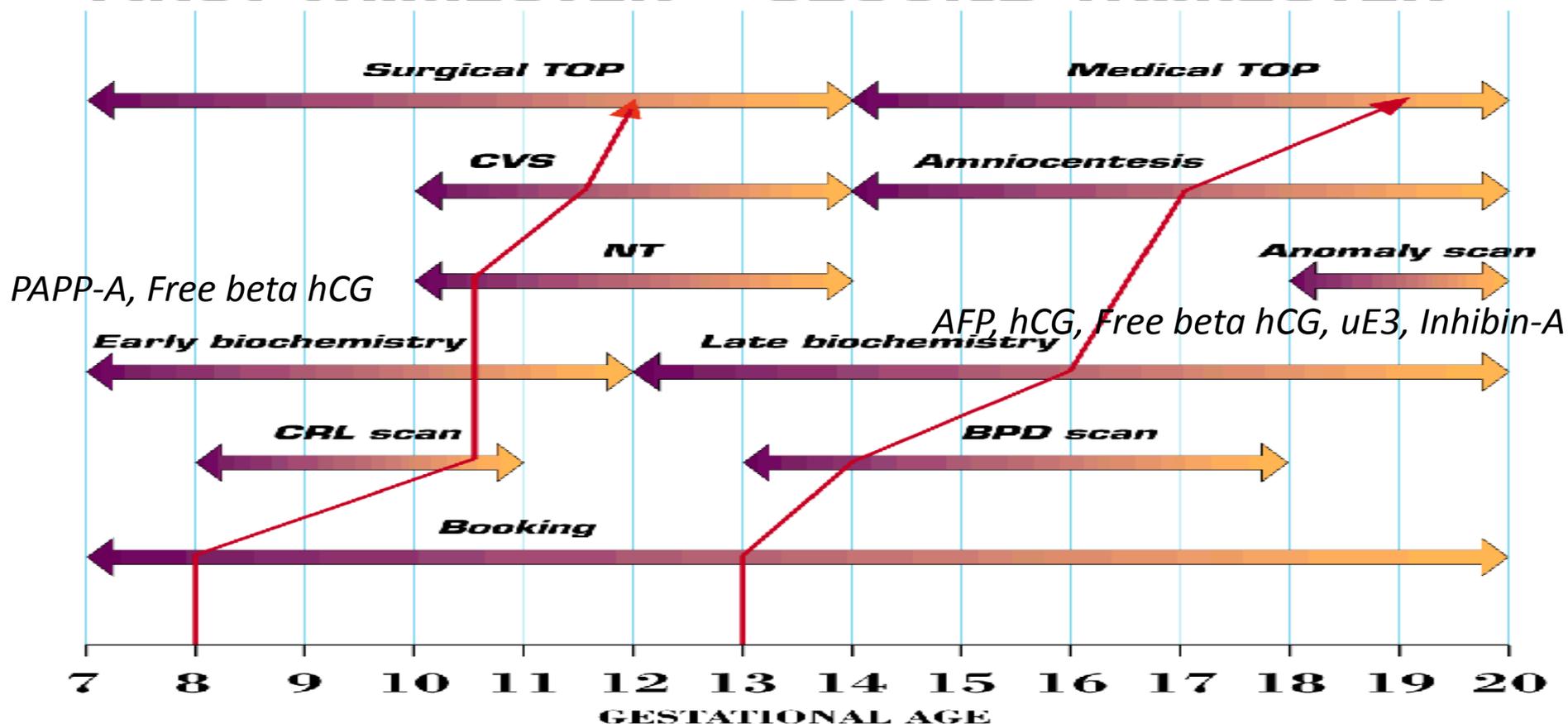
Реальная ситуация



Скрининг

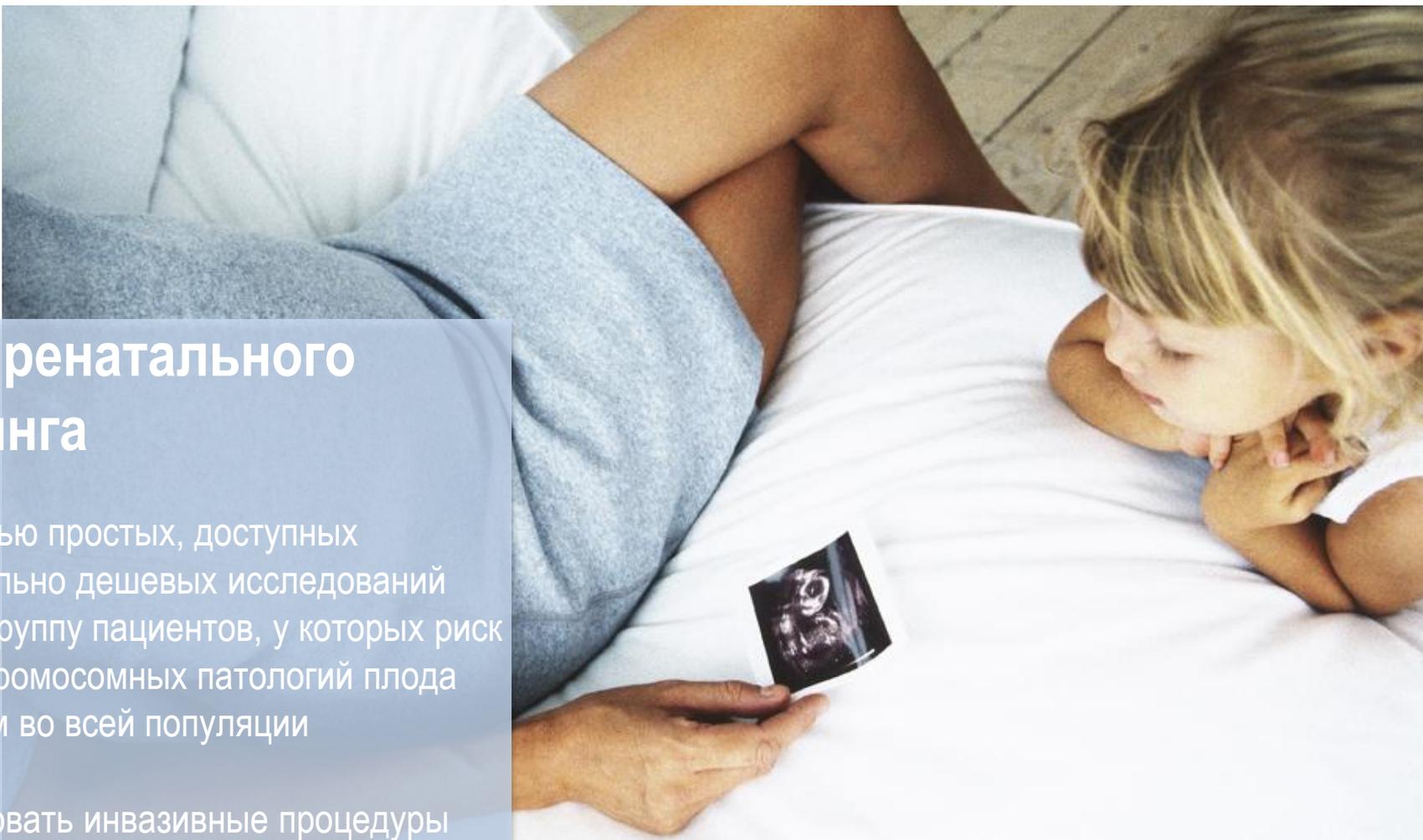
проведение простых и безопасных исследований большим группам населения с целью выявления групп риска развития определенной патологии.

FIRST TRIMESTER SECOND TRIMESTER



Цель пренатального скрининга

- С помощью простых, доступных и относительно дешевых исследований выявить группу пациентов, у которых риск развития хромосомных патологий плода выше, чем во всей популяции
- Использовать инвазивные процедуры только для выявленной группы риска



Неинвазивный пренатальный скрининг

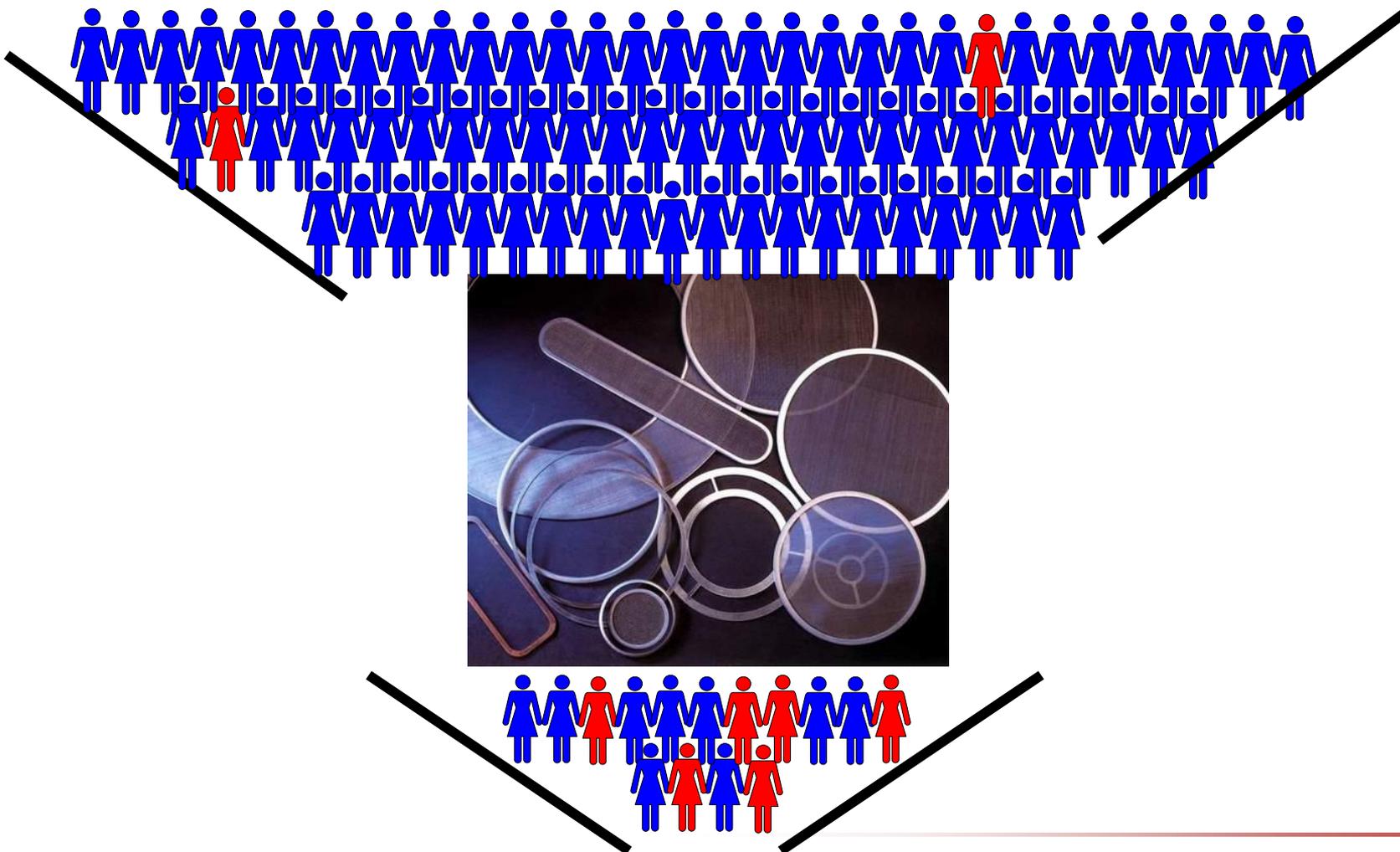
Основные понятия и принципы

Организация работы в ЦМД

Современные методы
И ВОЗМОЖНОСТИ



Основные понятия и принципы пренатального скрининга



Основные понятия пренатального скрининга

DR – Detection rate (%) вероятность обнаружения

количество положительных в скрининге и подтвержденных
общее количество обследованных

FPR – False Positive Rate (%)

индекс ложно положительных результатов

количество положительных в скрининге, но не подтвержденных
общее количество обследованных

SPR - Screen Positive Rate (%) индекс позитивности

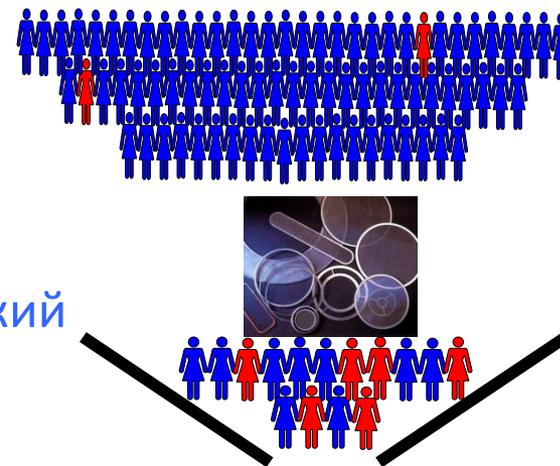
количество положительных в скрининге
общее количество обследованных

Cut-off – точка отсечения

Точка принятия решения при классификации высокий риск/низкий риск. Влияет на DR и FPR. Наиболее часто используется cut-off 1:150, 1:250.

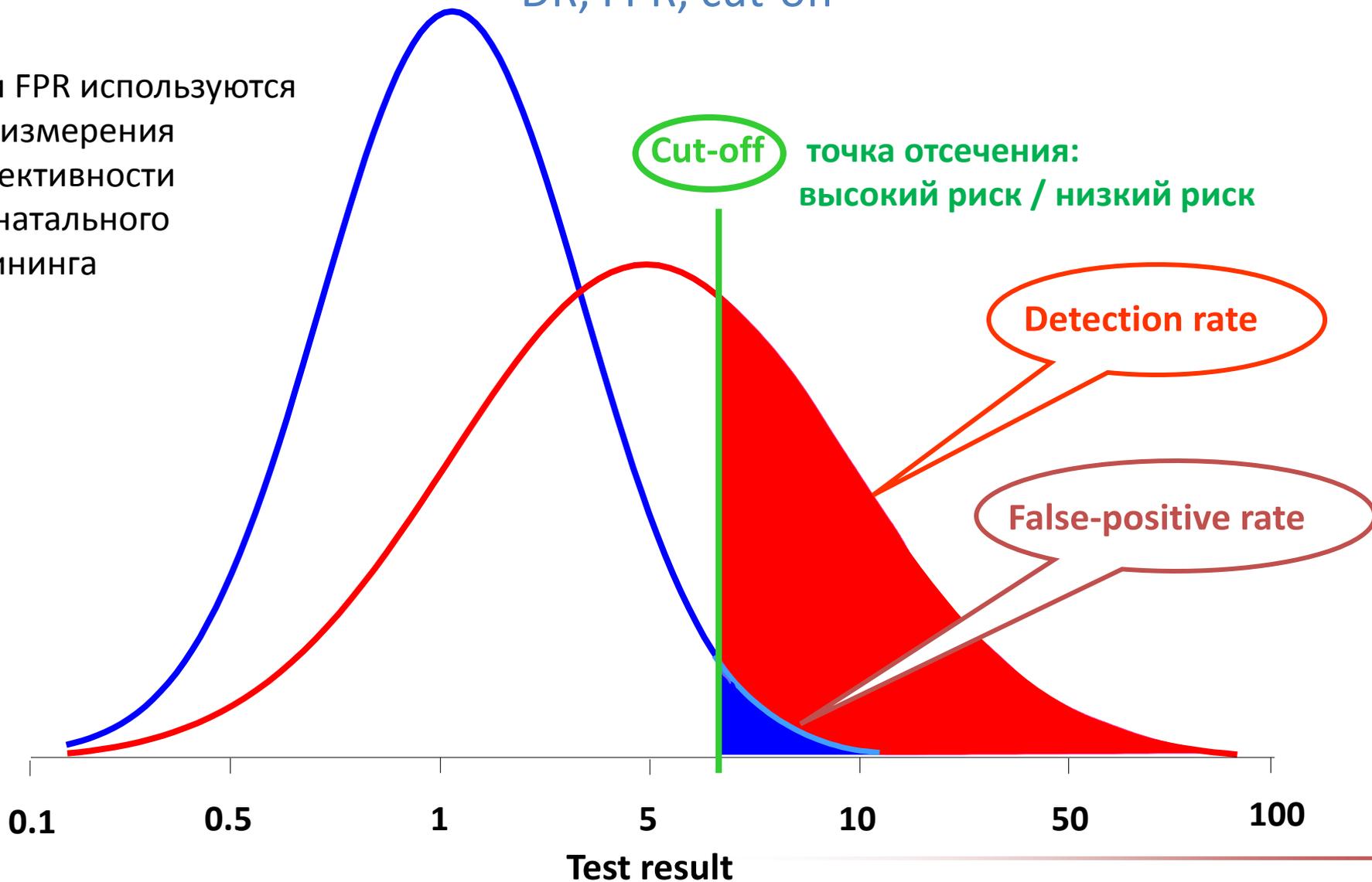
Например 1:10 – высокий риск и 1:1000 – низкий риск

• But 1:200 – *высокий риск*, если 1:250 cut-off , но низкий риск если 1:150 cut-off



DR, FPR, cut-off

DR и FPR используются
для измерения
эффективности
пренатального
скрининга



Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks

Kypros H. Nicolaides , 2011

Table 1. Performance of different methods of screening for trisomy 21

Method of screening	Detection rate (%)	False-positive rate (%)
MA	30	5
First trimester		
MA + fetal NT	75–80	5
MA + serum free β -hCG and PAPP-A	60–70	5
MA + NT + free β -hCG and PAPP-A (combined test)	85–95	5
Combined test + nasal bone or tricuspid flow or ductus venosus flow	93–96	2.5
Second trimester		
MA + serum AFP, hCG (double test)	55–60	5
MA + serum AFP, free β -hCG (double test)	60–65	5
MA + serum AFP, hCG, uE3 (triple test)	60–65	5
MA + serum AFP, free β -hCG, uE3 (triple test)	65–70	5
MA + serum AFP, hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	65–70	5
MA + serum AFP, free β -hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	70–75	5
MA + NT + PAPP-A (11–13 weeks) + quadruple test	90–94	5

MA, maternal age; NT, nuchal translucency; β -hCG, β -human chorionic gonadotrophin; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A.



Сложности модели пренатального скрининга

1. MoM, кратное медианы – степень отклонения значения показателя от среднего значения для срока беременности.

Значение показателя пациента

Значение медианы показателя для данного срока беременности

2. Используется несколько маркеров, биохимических и ультразвуковых

3. Учитывается множество факторов, оказывающих влияние на результат

4. Для расчета риска используется математическая модель



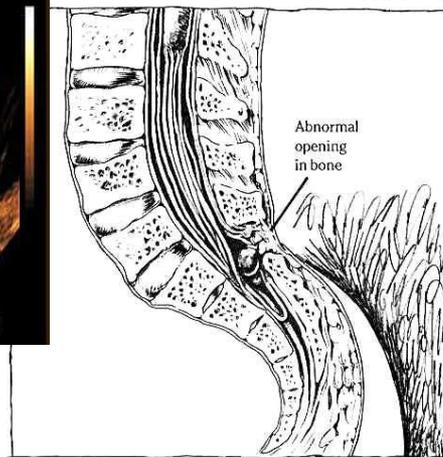
Маркеры

Комбинации маркеров

Оценка эффективности модели

Table 1. Performance of different methods of screening for trisomy 21

Method of screening	Detection rate (%)	False-positive rate (%)
MA	30	5
First trimester		
MA + fetal NT	75–80	5
MA + serum free β -hCG and PAPP-A	60–70	5
MA + NT + free β -hCG and PAPP-A (combined test)	85–95	5
Combined test + nasal bone or tricuspid flow or ductus venosus flow	93–96	2.5
Second trimester		
MA + serum AFP, hCG (double test)	55–60	5
serum AFP, free β -hCG (double test)	60–65	5
serum AFP, hCG, uE3 (triple test)	60–65	5
serum AFP, free β -hCG, uE3 (triple test)	65–70	5
serum AFP, hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	65–70	5
serum AFP, free β -hCG, uE3, inhibin (quadruple test)	70–75	5
NT + PAPP-A (11–13 weeks) + quadruple test	90–94	5



Пренатальный скрининг – различные модели

- Скрининг 1-ого триместра – используется в большинстве стран
 - PAPP-A + Free hCG β
 - **PAPP-A + Free hCG β + NT** “Комбинированный”

- Скрининг 2-ого триместра
 - AFP + hCG or Free hCG β Двойной тест
 - AFP + hCG or Free hCG β + uE3 Тройной тест
 - AFP + hCG or Free hCG β + uE3 + Inhibin A Четверной тест “Quad”

- Интегрированный = Скрининг в 1-ом, затем во 2-ом триместре, итоговый расчет риска
 - Prof. Wald (*SURUSS, J Med.Screening 2003, 10*)
 - Не используется широко, так как результат известен только в конце 2-ого триместра

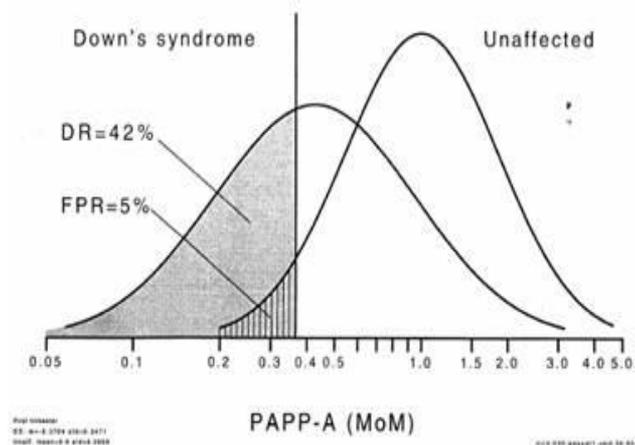
- **Контингентный** (*Christiansen, Prenat Diag 2002, 22*)
 - Тестирование “контингента” – например, двойной биохимический тест 1-ого триместра, затем измерение ТВП только в группе риска
 - Используется в странах, где нет возможности сделать УЗИ всем

Биохимические маркеры 1 триместра: PAPP-A

PAPP-A

(pregnancy associated plasma protein A)

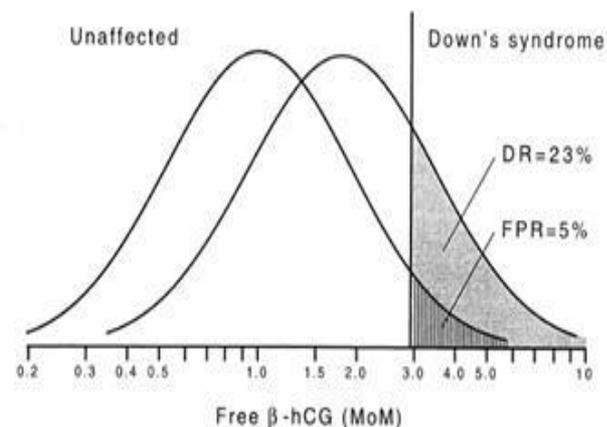
- Гликопротеин молекулярной массой около 800 кДа
- Вырабатывается синцитиотрофобластом и экстраворсинным цитотрофобластом
- Концентрация PAPP-A в крови матери увеличивается с увеличением срока беременности
- PAPP-A модулирует иммунный ответ материнского организма и является одним из факторов паракриной регуляции (ингибитор протеаз, расщепляющих ILGF)
- Концентрация PAPP-A в материнской плазме достоверно снижается в два раза (0,5МоМ) при синдроме Дауна и Эдвардса , однако, только в 1-ом триместре
- Низкий уровень PAPP-A (< 0.4 МоМ) является также предиктором различных нехромосомных патологий плода



Биохимические маркеры 1 и 2 триместра: свободный hCG

Свободный hCG

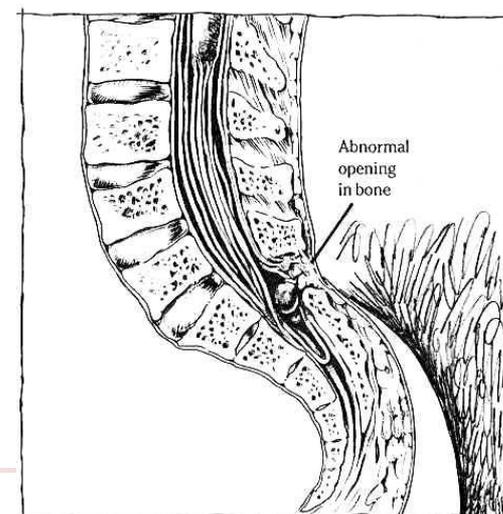
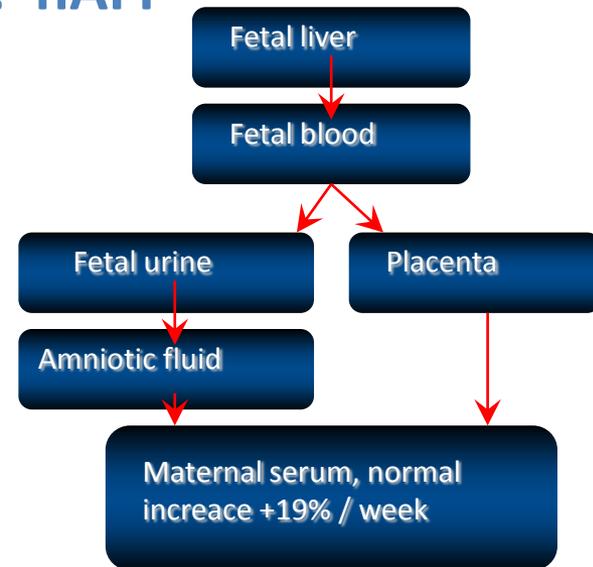
- beta субъединица hCG обнаруживается в плазме в свободной форме, составляет около 1% общего β hCG
- Биологическая роль точно не установлена
- Синтезируется клетками трофобласта
- Свободный β hCG обычно удваивается при синдроме Дауна (~2 MoM)
- Снижается в 2 раза при синдроме Эдвардса (~0,5 MoM)
- Во 2-ом триместре чувствительнее общего hCG в отношении синдрома Дауна



Биохимические маркеры 2 триместра: hAFP

hAFP

- Синтезируется желточным мешком, а затем печенью плода
- Транспортный белок плода, связывающий целый ряд биологических веществ
- Концентрация AFP растет во время беременности до срока 30 недель, затем быстро снижается
- AFP достоверно снижен при синдроме Дауна, в среднем на 23%, ~ 0.75 МоМ, при синдроме Эдвардса приблизительно на 35-55%
- AFP достоверно увеличен при дефекте нервной трубки, например, на 17 неделе 2.5 МоМ (DR 86%, FPR 0.3%)



Биохимические маркеры 2 триместра: uE3

Свободный эстриол (uE3)

- Третий маркер в программе скрининга 2-ого триместра, вместе с hAFP и FreehCG β
- Синтезируется в плаценте из 16альфаДГЭАС, поступающего из надпочечников плода
- uE3 является главным эстрогенным гормоном беременности и обеспечивает рост матки и подготовку молочных желез к лактации
- Уровень uE3 растет в течение беременности
- Достоверно снижен при синдроме Дауна на 30%, ~0.7 МоМ, при синдроме Эдвардса на 35-55% .

Биохимические маркеры – сводная таблица

Marker	Место синтеза	ДНТ	Синдром Дауна	Синдром Эдвардса
AFP Alphafetoprotein	Печень плода	↑ 4x	↓ -25%	↓ 35%-55%
uE3 Unconjugated estriol	Надпочечники плода и плацента	нд	↓ -30%	↓ -35%-55%
hCG / free β-subunit of hCG Human chorionic gonadotrophin	плацента	нд	↑ 2x ↓ -50%	↓ -50%
PAPP-A Pregnancy-associated plasma protein A	плацента	нд	↓ -50%	↓ -50%
Inhibin-A	плацента	нд	↑ 2x	нд

(Kwik&Morris, J Obs&Gyn. 2004; Goetz et al. Obs&Gyn. 2004; Cuckle et al Am J Obs&Gyn. 2003)

ДНТ – дефект нервной трубки

Низкий PAPP-A (< 0.4 MoM) является индикатором различных патологических состояний: внутриутробная смерть, низкий вес плода при рождении и др.

Типичный профиль биохимических маркеров при синдроме Дауна

Маркеры	MoM *
PAPP-A	0.5
Free β -hCG	2.0
AFP	0.75
UE3	0.72
Total hCG	2.06
Free β -hCG	2.30
Inhibin A	1.92

* Приблизительные данные, могут различаться в зависимости от источника

Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks

Kypros H. Nicolaides , 2011

Table 1. Performance of different methods of screening for trisomy 21

Method of screening	Detection rate (%)	False-positive rate (%)
MA	30	5
First trimester		
MA + fetal NT	75–80	5
MA + serum free β -hCG and PAPP-A	60–70	5
MA + NT + free β -hCG and PAPP-A (combined test)	85–95	5
Combined test + nasal bone or tricuspid flow or ductus venosus flow	93–96	2.5
Second trimester		
MA + serum AFP, hCG (double test)	55–60	5
MA + serum AFP, free β -hCG (double test)	60–65	5
MA + serum AFP, hCG, uE3 (triple test)	60–65	5
MA + serum AFP, free β -hCG, uE3 (triple test)	65–70	5
MA + serum AFP, hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	65–70	5
MA + serum AFP, free β -hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	70–75	5
MA + NT + PAPP-A (11–13 weeks) + quadruple test	90–94	5

MA, maternal age; NT, nuchal translucency; β -hCG, β -human chorionic gonadotrophin; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A.

Ультразвуковые маркеры – NT (ТВП) в 1^{ом} триместре

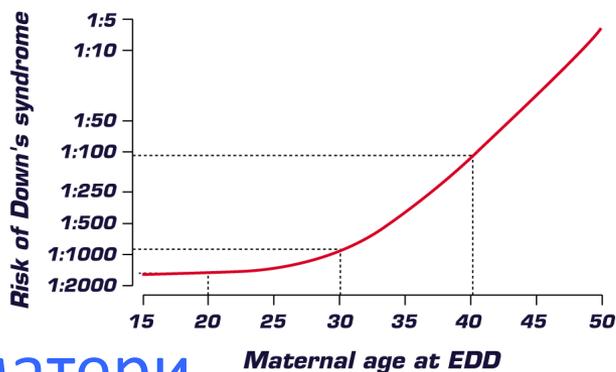
Nuchal Translucency, Толщина воротникового пространства

Хромосомные дефекты, пороки развития сердца и легких, дисплазии скелета, редкие генетические заболевания и т.д.

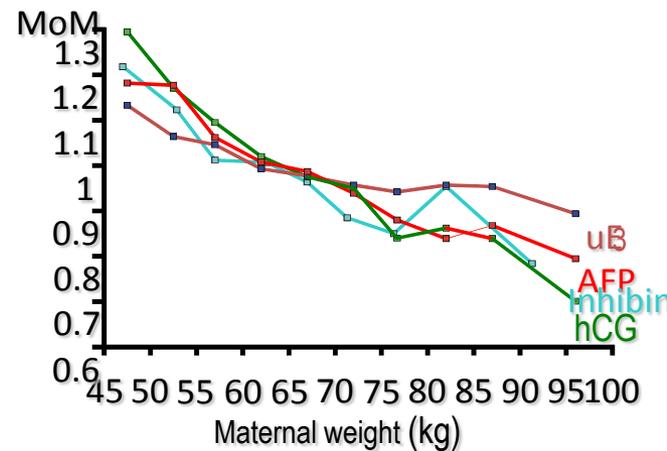
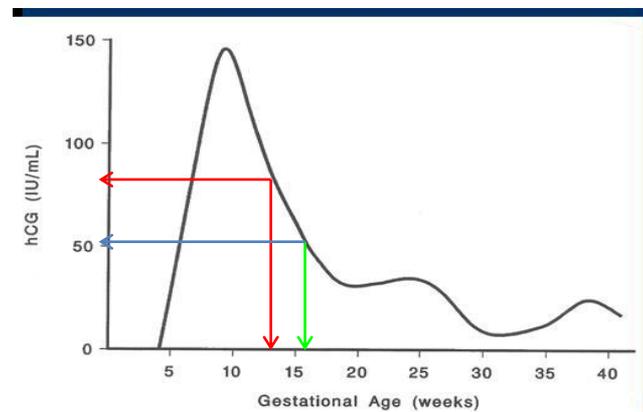
- Увеличено ($> 3\text{mm}$) в 60-80% случаев хромосомных дефектов
- Измеряется обычно на 11-13 неделе беременности, включен в расчет риска 1-ого триместра
- Требуются специальные навыки и опыт для измерения



Факторы, влияющие на расчет риска



Возраст матери
Срок беременности
Этническая группа
Вес
Курение
Многоплодная беременность
Сахарный диабет 1 типа
Исход предыдущих беременностей
ВРТ (ЭКО, ИКСИ)



Неинвазивный пренатальный скрининг

Основные понятия и принципы

Организация работы в ЦМД

Современные методы
И ВОЗМОЖНОСТИ



Выбор метода исследования и программы расчета риска, 2009г.

оборудование	Программа расчета	производитель	HL7/AST M	Сертификация FMF
Immulite	PRISCA	Siemens/Tipolog	есть	нет
Elecsys	RiscCalc	ROCHE/SBP	есть	есть
Открытая система	НИИ АГ им. Отта	любое/ НИИ АГ им. Отта	нет	нет
Delfia Express	LifeCycle	Perkin Elmer	есть	есть

www.fetalmedicine.org



[Courses & Congress](#) [Training & Certification](#) [Online Education](#) [Research](#) [Look for Life](#) [Contact us](#)

World Congress in Fetal Medicine

29 June to 3 July 2014, Nice, France

[Registration: click here](#)

[Hotel information: click here](#)

[Programme: click here](#)

FMF login

If you want to go to your own FMF page
please login below:

The Fetal Medicine Foundation

The Fetal Medicine Foundation is a Registered Charity that aims to improve the health of pregnant women and their babies through research and training in fetal medicine.

The Foundation, with the support of an international group of experts, has introduced an educational programme both for healthcare professionals and parents and a series of certificates of competence in different aspects of fetal medicine.

In the last 18 years, The Foundation has supported research and training in the following areas through grants to a total of more than £15 million:

- Early diagnosis of fetal abnormalities
- Screening for chromosomal defects
- Development of safer techniques for prenatal diagnosis
- Intrauterine fetal surgery
- Prediction and prevention of stillbirth
- Prediction and prevention of pre-term birth
- Preeclampsia and fetal growth restriction
- Problems of multiple pregnancies

The main source of income for The Fetal Medicine Foundation is [The Fetal Medicine Centre](#).

FMF Certification of Biochemical Laboratories

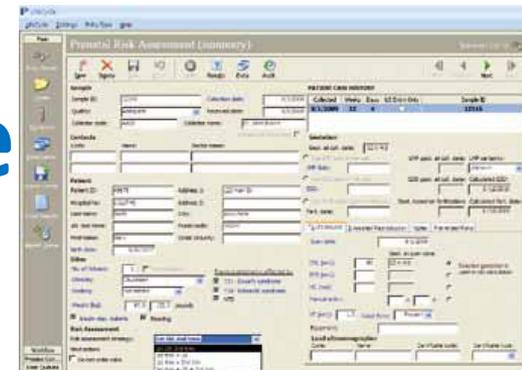


Наш выбор: DelfiaXpress+LifeCycle

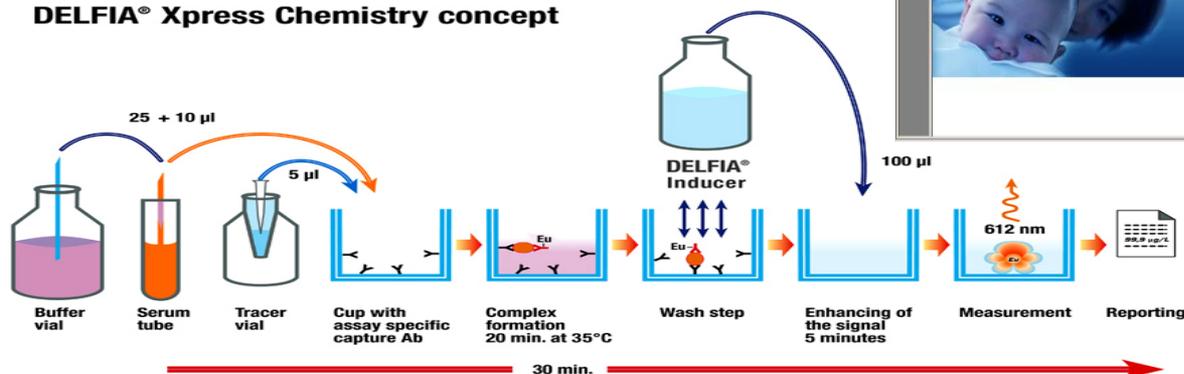
FMF Certification of Biochemical Laboratories

Analysis of samples and internal quality control

1. Laboratories must use analytical systems and assays for free β -hCG and PAPP-A that are supported by the manufacturer for the purpose of first trimester screening for Downs syndrome and have proven clinical performance for this use. Please see below for Assay Systems Specification. At present the FMF algorithm only supports both Kryptor analytical platforms, Kryptor and Kryptor compact (www.kryptor.net) from Brahms Aktiengesellschaft, Berlin (www.brahms.de), and the PerkinElmer Manual De Delfia and Delfia Express analytical platforms (www.perkinelmer.com).



DELFIA® Xpress Chemistry concept





Название направляющего учреждения		Код направляющего учреждения	
Фамилия врача	И.О. врача	Контактный телефон врача	
Фамилия пациента	И.О. пациента	Дата рождения пациента	---
Код пациента	---	Срок беременности на день взятия крови	---
Диагноз	Время забора образца	Дата забора образца	---

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

Дополнительные данные о пациентке

Количество плодов **МОНОЗИГОТЫ** да нет

Раса Европейская Африканская Азиатская Монголоидная Другая

Курение да нет Масса тела на день взятия крови кг

Инсулинозависимый сахарный диабет да нет

Предыдущие беременности: Синдром Дауна да нет Синдром Эдвардса да нет

Дата начала последней менструации -- --

Данные УЗИ в 10-13 недель беременности (по дате последней менструации)

Дата проведения УЗИ	--	--	срок беременности по данным УЗИ	неделя	дни
Копчико-теменной размер	1 плода	мм,	2 плода	мм	
Бипариетальный размер	1 плода	мм,	2 плода	мм	
Толщина воротничкового пространства	1 плода	мм,	2 плода	мм	
Окружность головы	1 плода	мм,	2 плода	мм	
Носовая кость	1 плода <input type="checkbox"/> есть <input type="checkbox"/> нет,		2 плода <input type="checkbox"/> есть <input type="checkbox"/> нет		

Дополнительные данные о текущей беременности

Вспомогательные репродуктивные технологии нет да, уточнить какие

Клонифен-индуцированная беременность ЭКО GIFT ICSI ZIFT Другое

Дата забора яйцеклеток -- -- Дата подсадки эмбрионов -- --

Донорская яйцеклетка

Дата забора яйцеклеток -- -- Дата подсадки эмбрионов -- --

Дата рождения донора -- --

Пренатальный скрининг DELFIA-LifeCycle

300023 Пренатальный скрининг I триместра беременности (PAPP-A+свободный в-ХГЧ)

300024 Пренатальный скрининг II триместра беременности (AFP+ свободный в-ХГЧ + свободный эстриол)

Должность лица, заполнившего бланк

ФИО лица, заполнившего бланк

Подпись лица, заполнившего бланк

Предупреждение:

1. Полученный результат расчета риска не является диагнозом и подлежит интерпретации только врачом-гинекологом.
 2. В связи с тем, что при расчете риска используются данные УЗИ, проведите ультразвуковое обследование (Perfomer Life and Analytical Sciences, USA)
 рекомендуется проводить ультразвуковое обследование 100 только специализированно, в клинике сертифицированной FMS.

ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО
 ЗАКАЗАННЫХ АНАЛИЗОВ

Бланк заказа заполняется только печатными буквами
 черной или синей ручкой!

Выбрать
 Отменить

504

04/03/14

Дата рождения: 09/06/84
 Этн. группа: Европейская

Беременность:

Кол-во плодов: 1 Ориентировочная дата родов: 09/09/14

Срок беременности основан на: По данным УЗИ от: 03/03/14 Возраст матери на момент родов: 30,2

Дата начала последней менструации: 08/12/13

Дата зачатия: 16/12/13 Курение: Не курит Инсулин-зависимый диабет

Синдром Дауна Синдром Эдвардса

Образец

Код образца: 1068619756 Дата получения обр. крови: 03/03/14 Врач-лаборант: Дитковская Е.Г.

Дата забора крови: 03/03/14 Срок берем-ти на момент взятия крови: 13 нед. 0 дней Вес: 73,9 кг

Дата УЗИ: 03/03/14 Срок берем-ти на момент УЗИ: 13 нед. 0 дней

KTR:	KTR2:	БПР:	БПР2:	ОГ:	ОГ2:	Маркер	Конц.	ед. изм.	Корр.	МОМ
60.1 mm						hCGb	58.2720	ng/mL		1.82
						NB	Present			
						NT	1.5	mm		0.97
						PAPP-A	1833.71	mIU/L		0.65

Риски			
Заболевание: Синдром Дауна (T21)	Расчетный риск: 1:6000	Возрастной риск: 1:940	Результат: пониженный
Граница: 1:250			
Заболевание: Синдром Эдвардса (T18)	Расчетный риск: 1:100000	Возрастной риск: 1:8400	Результат: пониженный
Граница: 1:100			
Заболевание: Синдром Патау (T13)	Расчетный риск: 1:100000	Возрастной риск: 1:25000	Результат: пониженный
Граница: 1:100			
Заболевание: Синдром Дауна (по 6/х маркерам)	Расчетный риск: 1:550	Возрастной риск: 1:940	Результат: пониженный
Граница: 1:250			
Заболевание: Синдром Тернера (TS non-hydrops)	Расчетный риск: 1:100000	Возрастной риск: 1:6400	Результат: пониженный
Граница: 1:100			
Заболевание: Триплоидия (Tt non-molar)	Расчетный риск: 1:100000	Возрастной риск: 1:100000	Результат: пониженный
Граница: 1:100			

Важно!! Результаты скрининга подразумевают, что индивидуальные данные пациентки указаны правильно. Повышенное значение риска служит рекомендацией к продолжению диагностических процедур. Пониженное значение риска не исключает вероятность рождения ребенка с ВПР.

Заболевание: Синдром Дауна (T21)

Расчетный риск 1:6000

Возрастной риск 1:940

Граница 1:250

**Результат:
 пониженный**

Заболевания, на которые проводится скрининг

1-ый триместр	2-ой триместр
Синдром Дауна	Синдром Дауна
Синдром Эдвардса	Синдром Эдвардса
Синдром Патау	Синдром Патау
Синдром Дауна (только по биохимическим маркерам)	Дефект нервной трубки
Синдром Тернера	Синдром Тернера
Триплоидия	Триплоидия

Организация работы – один производитель, полный цикл, полная автоматизация, персональный врач

Реагенты

PAPP-A
 free hCGβ
 hAFP
 uE3



результат

Центр Молекулярной Диагностики
 ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

040514

Дата рождения: 050584
 Пол: женщина
 Бессимптомно

Беременность: 1 триместр
 Срок беременности по последней менструации: 050514
 Срок беременности по УЗИ: 050514
 Вес: 60.0
 Рост: 160.0
 Дата анализа: 050514
 Клиника: Невин
 Инициалы: []
 Ссылка на анализ: []

Результаты:

Имя	Заболелость	Симптом (УЗИ)	Результат	Комментарий
Рискованный	Синдром Дауна (Т21)	Рискованный	1.940	Результат: неопределенный
Рискованный	Синдром Эдвардса (Т18)	Рискованный	1.940	Результат: неопределенный
Рискованный	Синдром Патау (Т13)	Рискованный	1.200	Результат: неопределенный
Рискованный	Синдром Дауна (на 6х маркерах)	Рискованный	1.940	Результат: неопределенный
Рискованный	Синдром Тернера (ТХ моносомия)	Рискованный	1.940	Результат: неопределенный
Рискованный	Тризомия (Т1 моносомия)	Рискованный	1.940	Результат: неопределенный

Важно! Результаты скрининга подразделяются на индивидуальные данные пациента и общие данные. Пожалуйста, внимательно читайте инструкцию к прибору. Пожалуйста, внимательно читайте инструкцию к прибору. Пожалуйста, внимательно читайте инструкцию к прибору.



Программа расчета риска
 LifeCycle,
 автоматическая передача
 результатов

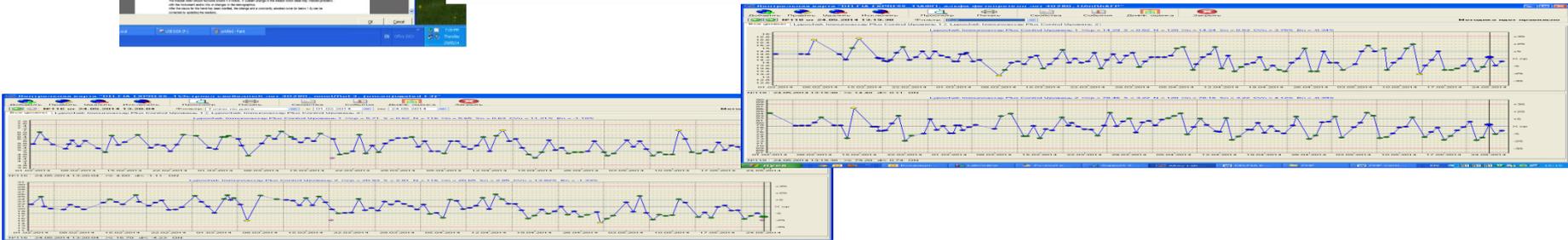
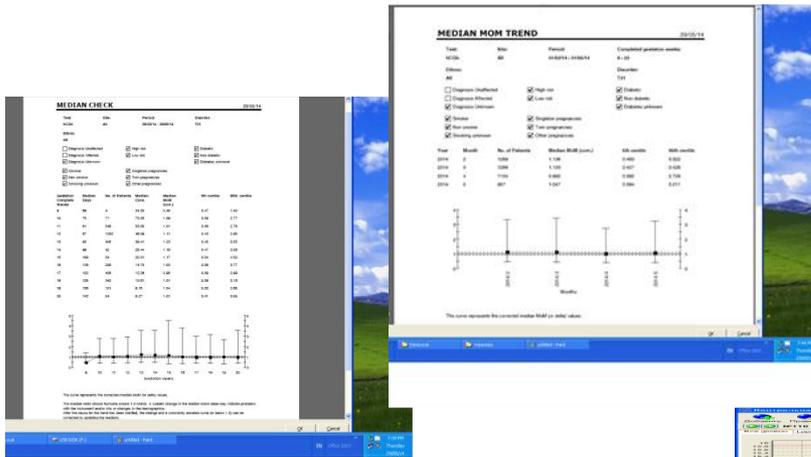
Контрольные образцы независимого производителя



Анализатор DELFLIA Xpress

FMF Certification of Biochemical Laboratories

1. Внутренний контроль качества: установлены периодичность проведения, количество уровней и целевые значения CV%
2. Внешний контроль качества – определены программы
3. Медианы – установлена периодичность и целевые смещения





FMF Certification of Biochemical Laboratories

	free b-hCG		PAPP		
	conc., ng/ml	Критери и FMF	Данные CMD	Критери и FMF	Данные CMD
Уровень 1	34	3,0	2,7	3,5	3,2
Уровень 2	55	3,0	2,9	3,5	3,3
Уровень 3	109	3,5	3,25	3,0	2,95





FMF Certification of Biochemical Laboratories

нерешенные вопросы

- All laboratories must participate in the United Kingdom National External Quality Assessment Service (UKNEQAS) scheme for First Trimester Downs Syndrome Screening.
- Laboratories should follow up the outcome of all pregnancies screened or at least those identified with a risk of 1 in 300 or greater.

FAQ

1. Использование свободного hCGβ во 2-ом триместре беременности
2. Расчет риска для тройни
3. Установление срока беременности по УЗИ

Установление срока беременности для расчета риска

– По дате последней менструации (LMP)

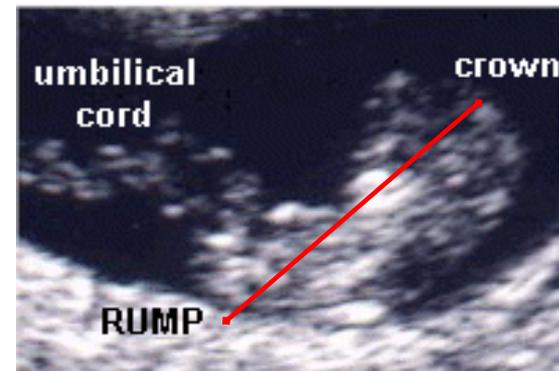
– По данным УЗИ

1 триместр (7-13 недель)

По копчико-теменному размеру
(КТР, CRL i.e. crown rump length)

2 триместр (с 13 недель)

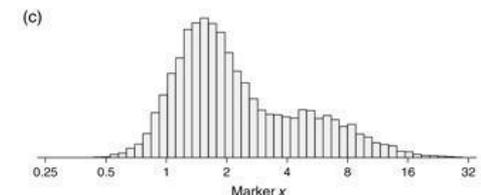
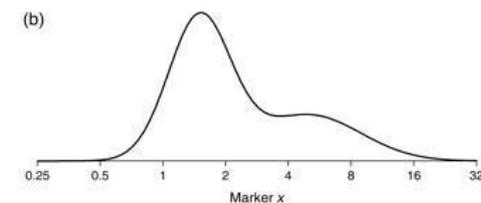
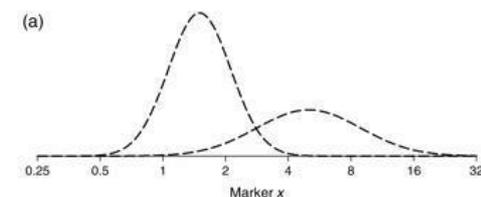
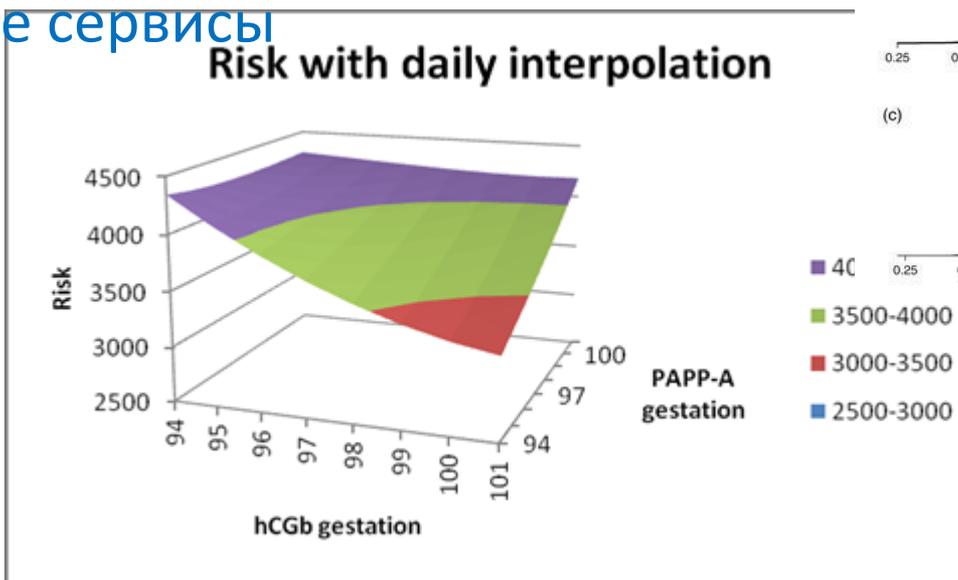
Бипариетальный размер (БПР, BPD i.e biparietal diameter)



СКОРО:

Новая версия программы - LifeCycle v. 4.0

- обновленный расчет для близнецов;
- DVPI (УЗИ)
- PIGF (для синдрома Дауна)
- статистические сервисы



Неинвазивный пренатальный скрининг



Основные понятия и принципы

Организация работы в ЦМД

**Современные методы
и возможности**

Центральный НИИ Эпидемиологии



ЦЕНТР
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ДИАГНОСТИКИ

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!