

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич
20.01.2015
Регистрационный № 168-1214

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Гомельский государственный медицинский университет», ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: М.С. Недосейкина, канд. биол. наук Е.А. Аксенова, канд. биол. наук Н.Г. Даниленко, д-р биол. наук, проф., чл.-корр. О.Г. Давыденко, д-р мед. наук, проф. Е.И. Барановская, Н.М. Голубых

Гомель 2014

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод определения риска развития преждевременных родов и инфекционно обусловленных осложнений беременности на основании типирования генов интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей α (TNF α). Использование данной инструкции позволит выявить беременных высокого риска по развитию инфекционно обусловленных осложнений беременности, преждевременных родов и внутриутробного инфицирования плода с целью последующего дифференцированного наблюдения и проведения профилактических мероприятий.

Инструкция разработана для врачей-акушеров-гинекологов, врачей-неонатологов и иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь беременным.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Бланки для пятен крови.
2. Центрифужная пробирка с 100 мкл 0,5М ЭДТА.

ПОКАЗАНИЯ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ IL-6(-174G/C) И TNFA(-308A/G)

1. Осложненное течение предыдущих беременностей (самопроизвольное прерывание беременности после 12 недель; угроза прерывания беременности, синдром задержки роста плода, преждевременное излитие околоплодных вод при предыдущих беременностях).

2. Воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта (вагинит, цервицит) и хронический тонзиллит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Перечень исследований

1. Общее физикальное и специальное акушерское обследование.
2. Консультация врача-терапевта и врача-оториноларинголога.
3. Бактериоскопическое и бактериологическое исследования отделяемого из цервикального канала и влагалища.
4. Исследование на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), и *Ureaplasma spp.*, *M. hominis*, *M. genitalium*.
5. Определение аллельного полиморфизма генов IL-6(-174G/C) и TNF α (-308A/G).

Этапы исследования

1. *Отбор крови.* Осуществляется общепринятыми методами путем венепункции в объеме 1 мл, которая помещается в центрифужную пробирку 1,5 мл с 100 мкл 0,5М ЭДТА. Кровь хранится не более 7 дней при температуре 2–4°C.

Если необходимо более длительное хранение образцов крови, возможно применение бланков из фильтровальной бумаги с маркированными областями для нанесения крови, как капиллярной, так и венозной. Маркированную область следует

тщательно пропитать кровью. Границы кровяного пятна могут выходить за границу маркера, но не должны быть меньше маркированного круга. Образец высушивается в течение 2–3 ч при комнатной температуре на воздухе вдали от прямых солнечных лучей, затем помещается в чистый конверт для предупреждения контаминации. Бланк имеет поля для личных данных пациента, которые следует заполнить.

2. Проведение определения аллельного полиморфизма *IL-6* (-174G/C) и *TNFα*(-308A/G) осуществляется общепринятыми методами.

3. Интерпретация результатов определения аллельного полиморфизма *IL-6* (-174G/C) и *TNFα*(-308A/G). Результаты определения аллельного полиморфизма обычно представлены в виде электрофореграмм. По наличию определенного набора фрагментов рестрикции устанавливают генотип (табл.).

Таблица — Варианты генотипов и соответствующие им длины рестрицированных фрагментов генов

<i>IL-6</i> (174G/C)	-174 GG	-174 GC	-174 CC	<i>TNFα</i> (308A/G)	-308 AA	-308 AG	-308 GG
166 п.о.	+	+	–	107 п.о.	+	+	–
122 п.о.	–	+	+	87 п.о.	–	+	+

Примечание — п.о. — пар оснований.

Данные полиморфные локусы в промоторной области гена *IL-6* и *TNFα* не влияют на структуру самих пептидов, а определяют их количественное содержание в биологических жидкостях организма. Генотипы *IL-6*(-174CC) и *IL-6*(-174GC) ответственны за низкую продукцию *IL-6*, а *IL-6*(-174GG) — за нормальную выработку данного цитокина. Нормальная продукция *TNFα* наблюдается при носительстве генотипов *TNFα*(-308AA) и *TNFα*(-308AG), сниженный синтез *TNFα* — при генотипе *TNFα*(-308GG).

При наличии генов *IL-6*(-174CC)/*TNFα*(-308GG), *IL-6*(-174GC)/*TNFα*(-308GG) и *IL-6*(-174GG)/*TNFα*(-308GG) нарушается регуляция иммунного ответа, пациентки имеют высокий риск развития тяжелых инфекционных процессов. В этих условиях во время беременности присоединение инфекции урогенитального тракта может привести к развитию родовой деятельности при недоношенной беременности или внутриутробному инфицированию с последующим прерыванием беременности.

Определение рисков развития осложнений гестационного процесса представлено на рис.

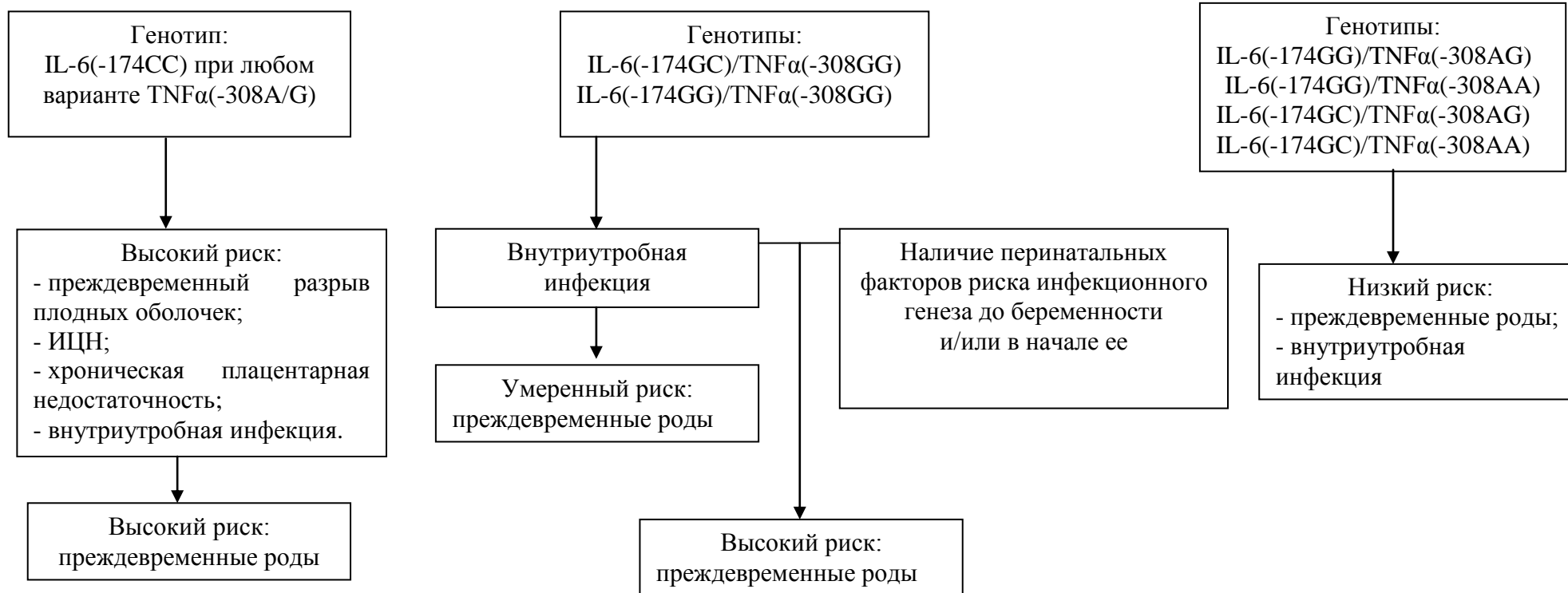


Рис. — Риск развития осложнений беременности в зависимости от аллельного полиморфизма генов IL-6(-174G/C) и TNFα(-308A/G)

4. *Принятие управленческих решений.* При высоком риске развития преждевременных родов следует выработать индивидуальный план ведения беременности, включающий профилактику фетоплацентарной, своевременное выявление и лечение истмико-цервикальной недостаточности, динамический контроль биоценоза влагалища с санацией при выявлении патологических изменений, выявление и лечение ИППП.

При умеренном риске развития преждевременных родов при наличии генотипов IL-6(-174GC)/TNF α (-308GG) и IL-6(-174GG)/TNF α (-308GG) особое внимание следует уделить профилактике внутриутробной инфекции, в план ведения беременности следует включить обследование супружеской пары на ИППП, *Ureaplasma spp.*, *M. hominis*, *M. genitalium* и этиотропное лечение при положительном результате с учетом чувствительности к антибиотикам.

У пациенток с генотипами IL-6(-174GG)/TNF α (-308AG), IL-6(-174GG)/TNF α (-308AA), IL-6(-174GC)/TNF α (-308AG), IL-6(-174GC)/TNF α (-308AA) — наблюдение согласно клиническим протоколам по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам.