

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Е.Л.Богдан

« » декабря 2020 г.

Регистрационный № 176-1220



**МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ
НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

АВТОРЫ: д.б.н., профессор, академик НАН Беларуси Кильчевский А.В., д.б.н., профессор Моссэ И.Б., к.м.н. Дашкевич Э.В., к.м.н. Курлович И.В., Седляр Н.Г., Белуга М.В., Веремеева В.В.

Настоящая инструкция по применению (далее – инструкция) предназначена для определения вероятности невынашивания беременности. Метод основан на анализе результатов молекулярно-генетических и гемостазиологических исследований у женщин с учетом семейного и акушерского анамнеза и предназначен для использования в практической деятельности врачами-акушерами-гинекологами, врачами-гематологами и другими врачами-специалистами организаций здравоохранения всех технологических уровней оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

I. Молекулярно-генетический анализ:

1. Пробирки для образцов крови с К2ЭДТА объемом на 5 мл или без стабилизатора на 10 мл. Или тампон-зонды для забора буккального эпителия.
2. Миницентрифуга.
3. Пробирки с крышкой объемом 1.5 мл.
4. Наборы реактивов для выделения ДНК.
5. Пробирки стрипованные низкопрофильные с крышками, объемом 0.2 мл.
6. Автоматические пипетки переменного объема с одноразовыми сменными наконечниками.
7. Система детекции продуктов ПЦР в реальном времени.
8. Перчатки медицинские.
9. Дезинфицирующие средства.
10. 2X буфер Master Mix для qPCR.
11. Аллель-специфичные праймеры, фланкирующие участок ДНК, содержащий анализируемый полиморфизм.

12. Бидистиллированная деионизированная вода.

II. Гемостазиологические исследования:

1. Пластиковая пробирка с 3,8% (0,109 моль/л) 5,5-водным цитратом натрия в соотношении 9:1 или вакуумная система для взятия крови с 3,2% (0,109 моль/л) 2-водным цитратом натрия.

2. Центрифуга.

3. Термостат с пластиковыми стенками или коагулометр автоматического или полуавтоматического типа.

4. Перчатки медицинские.

5. Вода дистиллированная.

6. Наборы реagens для определения активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, концентрации фибриногена, активности протеинов S и C, антитромбина III, Д-димеров, анти-Ха активности.

7. Плазма крови человека, нормальная.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Привычное невынашивание (2 и более самопроизвольных прерываний беременности в анамнезе) (O26.2), привычный выкидыш (N96), преэклампсия тяжелой степени (включая HELLP-синдром) (O14.1), эклампсия (O15), антенатальная гибель плода (O36.4), плацентарная недостаточность (O43).

Болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период (O99.1), другие уточненные нарушения свертываемости крови (D68), в том числе тромбофилии: мутация V фактора (мутация Лейдена), мутация протромбина G20210A, дефицит антитромбина III (AT-III), дефицит протеина C, дефицит

протеина S, гомозиготная мутация MTHFR (C677T), гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Нет.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Метод, изложенный в настоящей инструкции, выполняется в 6 этапов:

I этап. Сбор семейного анамнеза. Семейный анамнез собирается с целью выяснить отсутствие (неотягощенный семейный анамнез) или наличие (отягощенный семейный анамнез) у родственников первой линии в возрасте до 50 лет инсульта, инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

II этап. Сбор акушерского анамнеза. Акушерский анамнез уточняется с целью выяснить количество беременностей, количество родов, наличие осложнений беременности (отягощённый акушерский анамнез).

III этап. Проведение гемостазиологических лабораторных исследований. Гемостазиологические лабораторные исследования выполняются согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17 (далее – протокол). В случае отягощенного акушерского анамнеза в дополнение к тестам, указанным в протоколе, проводится углубленное гемостазиологическое исследование: определение активности протеинов S и C, антитромбина III.

Материалом для проведения анализа служит плазма крови. Кровь забирается из вены в соответствии с требованиями к проведению коагулометрических исследований.

IV этап. Проведение молекулярно-генетического анализа. Молекулярно-генетический анализ выполняется в объеме, указанном в приложении А.

В качестве биологического материала для молекулярно-генетического анализа используется ДНК, выделенная из буккального эпителия или из лейкоцитов периферической крови.

Для идентификации полиморфных вариантов генов используется амплификация специфических последовательностей ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим разделением продуктов в полиакриламидном геле, с помощью автоматического капиллярного электрофореза с полихромным лазерным сканированием или методом ПЦР в режиме реального времени – по окончании каждого цикла отжига-синтеза проводится снятие показаний флуоресценции.

V этап. Количественное определение вероятности невынашивания беременности (в баллах). Для количественного определения вероятности невынашивания беременности проводится генотипирование 25 полиморфных вариантов генов, которые были разделены на три группы в зависимости от степени их потенциального влияния на течение беременности (таблица 1).

VI этап. Проведение медицинской профилактики невынашивания беременности у женщин с невыясненными причинами невынашивания беременности на основании решения врачебного консилиума в соответствии с приложением Б.

ТРАКТОВКА РЕЗУЛЬТАТОВ

1. У женщин с отягощенным семейным анамнезом и без осложнений беременности в случае отсутствия отклонений гемостазиологических показателей от нормы проведение молекулярно-генетических исследований не показано.

2. У женщин с отягощенным семейным анамнезом и без осложнений беременности в случае наличия отклонений от нормы более 2 гемостазиологических показателей рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований генов группы 1 (таблица 1).

3. У женщин с отягощенным акушерским анамнезом следует исключить акушерско-гинекологические причины невынашивания беременности, после чего проводится углубленное гемостазиологическое исследование. В случае отсутствия отклонений гемостазиологических показателей от нормы рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований генов группы 1 и 2 (таблица 1). В случае наличия отклонений гемостазиологических показателей от нормы – группы 1, 2 и 3 (таблица 1).

Таблица 1 – Группы генов в порядке их потенциальной значимости для анализа (Приложение В)

Группы	Гены гемостаза	Гены регуляции артериального давления	Гены ангиогенеза	Гены фолатного цикла
1	2	3	4	5
Группа 1	FII G20210A (rs 1799963), FV G1691A (rs 6025), GP1BA C/T (rs 2243093), F11 C/T (rs 2289252), F13A1 Val34Leu (rs 5985)	AGTR1 A1166C (rs 5186), PPARD +294T/C (rs 2016520), eNOS 4a/4b (rs 61722009)	VEGF G-634C (rs 2010963)	MTHFR C677T (rs 1801133)

1	2	3	4	5
Группа 2	PAI 4G/4G (rs 1799889)	ACE Alu Ins/Del (rs 4646994), eNOS G894T (rs 1799983)	EPO G3876T (rs 1617640)	
Группа 3	F1 Thr312Ala (rs 6050), FGG C10034T (rs 2066865), ITGA2 C807T (rs 1126643), ITGB3 T1565C (rs 5918), F7 G10976A (rs 6046), F11 T/C (rs 2036914)	APOE Cys112Arg + Arg158Cys (rs 429358 + rs7412), PPARGC1A G1564A (rs 8192678)	CYBA C/T (rs 4673), HIF1A C177 2T (rs 11549465)	MTHFR A1298C (rs 1801131)

АЛГОРИТМ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Количественное определение вероятности невынашивания беременности проводится по результатам генетического тестирования 25 генов (таблица 1).

Комплексы генов риска оцениваются определенным количеством баллов в соответствии с таблицей 2, в которой указано, во сколько раз каждый комплекс повышает вероятность невынашивания беременности, согласно вычисленным OR (отношение шансов), а число баллов для удобства расчетов умножается на 10 и округляется до целого. Например, если $OR=2,19$, то количество баллов = 22.

Таблица 2 – Комплексы генов риска и соответствующие им баллы

Комплекс генов	p	OR	Балл
1	2	3	4
CC (F11 T/C) + GT (eNOSG894T)	0,023	2,19	22
ID (ACE) + GT (eNOSG894T)	0,031	1,75	18
TC (ITGB3) + GA (PPARGC1A)	0,037	2,15	22
TC (ITGB3) + TC (PPARD)	0,029	2,78	28
ValLeu (F13) + 4G4G (PAI-1)	0,025	1,98	20
E3E4 (APOE) + 4G4G (PAI-1)	0,017	3,49	35
ValLeu (F13) + TC (ITGB3)	0,013	2,50	25

1	2	3	4
ID (ACE) + ValLeu (F13) + GT (eNOS G894T)	0,048	2,13	21
TT (EPO) + CC (F11 T/C) + GT (eNOS G894T)	0,030	3,11	31
ID (ACE) + CC (F11 T/C) + GT (eNOS G894T)	0,002	4,46	45
ID (ACE) + TT (EPO) + CC (F11 T/C)	0,011	3,66	37

Каждый отдельный вариант гена также оценивается определенным количеством баллов (таблица 3). Гомозиготный вариант риска (например, Ala/Ala или T/T) оценивается в 10 баллов, а гетерозиготный (например, G/A) – в 5 баллов, так как гомозиготный вариант имеет два аллеля риска, а гетерозиготный – только один аллель риска. Вариант гена, не указанный в таблице 3, оценивается в 0 баллов.

Для каждой женщины определяется суммарный балл риска невынашивания беременности (сумма баллов риска отдельных генов и их комплексов). Чем выше количество баллов, тем выше риск невынашивания беременности.

Таблица 3 – Аллельные варианты риска невынашивания беременности и соответствующие им баллы

Ген, полиморфизм	Аллельный вариант риска	Число баллов
1	2	3
F1 Thr312Ala	Ala/Ala	10
F2 G20210A	A/A	10
	G/A	5
F5 Arg506Gln	A/A	10
	G/A	5
F13 Val34Leu	Leu/Leu	10
	Val/Leu	5
FGG C/T	T/T	10
ITGA2 C/T	T/T	10
ITGB3 T/C	C/C	10
	T/C	5

Продолжение таблицы 3

1	2	3
GP1BA C/T	C/C	10
	C/T	5
F11 C/T rs2289252	T/T	10
F11 T/C rs2036914	C/C	10
PAI 4G/5G	4G/4G	10
VEGF G-634C	C/C	10
EPO G3876T	T/T	10
CYBA C/T	T/T	10
HIF1A C1772T	T/T	10
MTHFR A1298C	C/C	10
MTHFR C677T	T/T	10
MTHFR A1298C + C677T	A/C + C/T	5
	A/C + T/T	5
ACE Alu Ins/Del	D/D	10
	I/D	5
eNOS 4a/4b	4a/4a	10
	4b/4a	5
eNOSG894T	T/T	10
	G/T	5
PPARD +294T/C	C/C	10
	T/C	5
PPARGC1A G1564A	A/A	10
	G/A	5
AGTR1 A/C	C/C	10
APOE Cys112Arg; Arg158Cys	E1/E1, E2/E2, E4/E4	10
	E1/E2, E1/E4, E2/E4, E3/E2, E3/E4	5

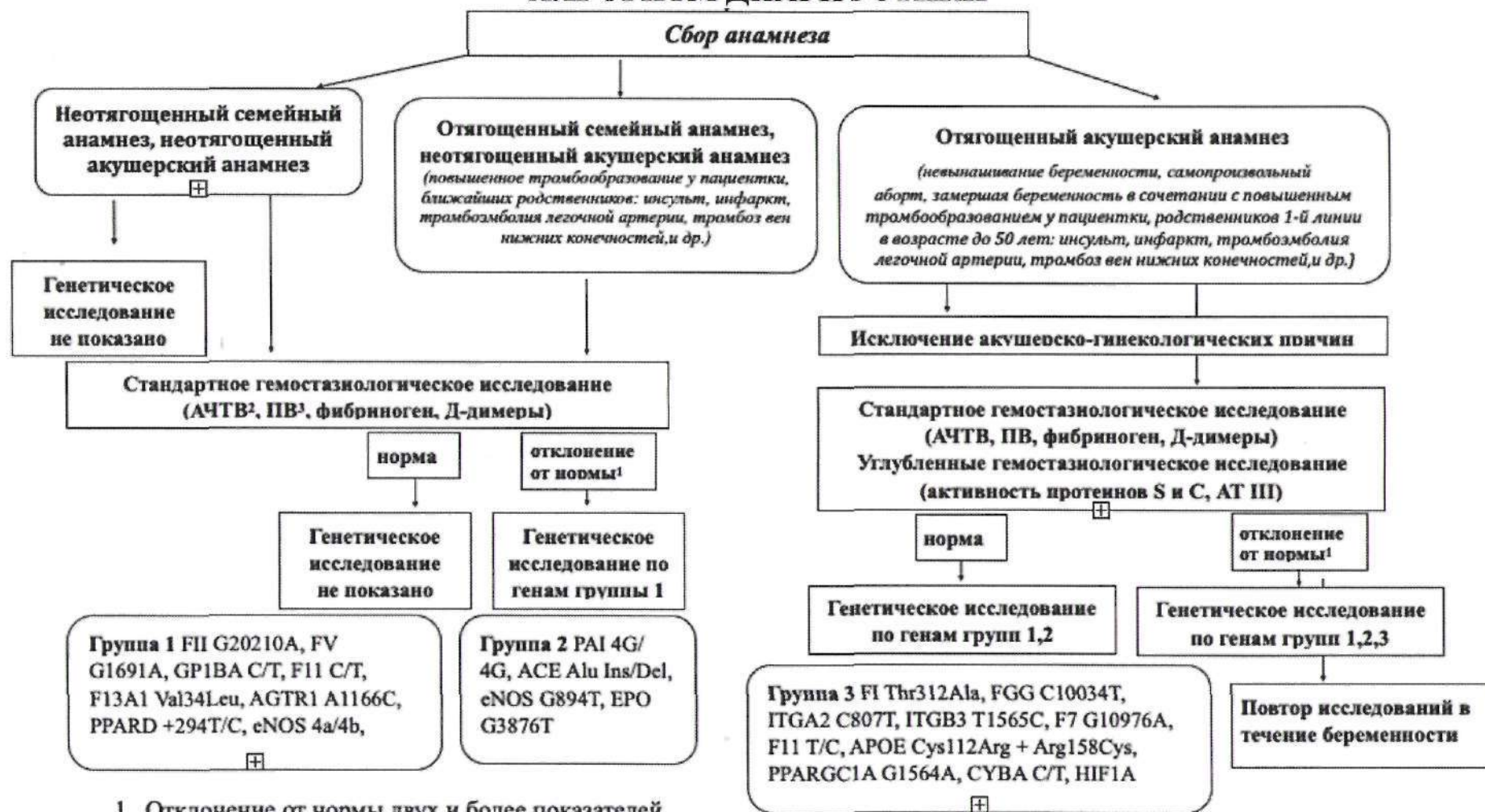
Трактовка результатов

Количество баллов выше 40 свидетельствует о повышенной вероятности невынашивания беременности. Например, если сумма баллов равна 87, то вероятность невынашивания беременности увеличена в 2,2 раза ($87 / 40 = 2,2$), а если количество набранных баллов составляет 120, то вероятность увеличена в 3 раза ($120 / 40 = 3$).

Если сумма баллов равна или меньше 40, то вероятность невынашивания беременности не повышена.

Система балльного определения вероятности невынашивания беременности позволяет количественно оценить степень риска для каждой женщины и, в случае выявления риска указанной патологии, результаты молекулярно-генетического анализа служат основанием для проведения медицинской профилактики.

Приложение А Показания к проведению молекулярно-генетического анализа
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ



1. Отклонение от нормы двух и более показателей
2. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
3. ПВ — протромбиновое время



Гены риска невынашивания беременности и их функции

Аббревиатура и название гена	Функции гена
<p>F1 (ген I фактора свёртывания крови) <i>Thr312Ala</i></p>	<p>I фактор свёртывания крови регулирует последний этап коагуляционного каскада, влияет на образование «белого» тромба. Связан с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.</p>
<p>F2 (ген II фактора свёртывания крови – протромбина) <i>G20210A</i></p>	<p>Мутация гена протромбина является фактором риска многих осложнений (невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, гестозы, задержка развития плода, отслойка плаценты). Риск потери плода в I триместре.</p>
<p>F5 (ген V фактора свертываемости крови) <i>Arg506Gln</i> (мутация Лейдена)</p>	<p>У женщин с мутацией F5 обнаруживают тромбозы в плаценте, что повышает риск развития осложнений беременности: невынашивания беременности на ранних сроках (риск повышается в 3 раза), отставания развития плода, позднего токсикоза, фетоплацентарной недостаточности.</p>
<p>FGG (ген гамма цепи фибриногена) <i>C10034T (rs2066865)</i></p>	<p>Ген FGG кодирует гамма-цепь фибриногена, которая является одним из трех пептидов, образующих субъединицы фибриногена. Показана ассоциация аллельного варианта TT гена фибриногена FGG с риском развития венозных тромбозов, в том числе у женщин во время беременности. Дефицит фибриногена может приводить к отслойке хориона/плаценты.</p>
<p>F7 (ген VII фактора свертываемости крови – проконвертина) <i>G10976A</i></p>	<p>При снижении уровня проконвертина замедляется образование тромбина, катализирующего превращение фибриногена в фибрин с последующим образованием сгустка и остановкой кровотечения. При носительстве полиморфизма AA гена F7 нивелируются эффекты проконвертина и кровоточивость приобретает системный характер. Наличие у женщины гетерозиготного варианта полиморфизма гена F7 может приводить к отслойке хориона в I триместре беременности.</p>

<p style="text-align: center;"><i>F11</i> (ген XI фактора свёртывания крови) <i>T/C (rs2036914)</i></p>	<p>Ген кодирует фактор свертывания крови и принимает участие в коагуляционном каскаде путем активации фактора F9. Важной функцией FXI является ингибирование фибринолиза путем стимулирования производства активируемого тромбином фибринолитического ингибитора. Основным проявлением дефицита FXI является кровотечение в областях с высоким уровнем фибринолиза. Женщины с дефицитом FXI имеют непредсказуемый риск кровотечений. Ассоциирован с риском развития тромбозов глубоких вен.</p>
<p style="text-align: center;"><i>F11</i> (ген XI фактора свёртывания крови) <i>C/T (rs2289252)</i></p>	<p>Ген кодирует фактор свертывания крови и принимает участие в коагуляционном каскаде путем активации фактора F9, полиморфный вариант варианта T/T гена F11 (rs2289252) ассоциирован с риском развития различных тромбозов у женщин.</p>
<p style="text-align: center;"><i>F13A1</i> (ген XIII фактора свёртывания крови) <i>Val34Leu</i></p>	<p>У носителей аллеля Leu количество фибриназы соответствует показателям нормы, но активность этого фермента повышена в 2-3 раза. Аллель Leu наблюдается у женщин с привычным невынашиванием беременности. Риск привычного невынашивания беременности еще выше у лиц – носителей аллеля в сочетании с вариантом 4G/4G в гене PAI-1.</p>
<p style="text-align: center;"><i>ITGB3</i> (ген белка интегрин бета-3) <i>T1565C</i></p>	<p>Отвечает за взаимодействие тромбоцитов, на поверхности которых он расположен, с фибриногеном плазмы крови, что приводит к агрегации тромбоцитов и формированию тромба. Наличие аллеля C гена ITGB3 T1565C связано с повышенной частотой привычного невынашивания беременности – риск репродуктивных потерь увеличивается в 3,6 раза.</p>
<p style="text-align: center;"><i>ITGA2</i> (ген белка интегрин альфа-2) <i>C807T</i></p>	<p>Ген ITGA2 кодирует белок-альфа-2-мембранный гликопротеин, обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с поврежденной стенкой сосудов, что является необходимым условием включения последующих звеньев свертывающей системы крови. Аллельный вариант T/T ассоциируется с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, что может являться фактором риска тромбофилии.</p>

<p style="text-align: center;"><i>GP1BA</i> (ген тромбоцитарного гликопротеина Ib) <i>-5T>C</i></p>	<p>Полиморфизм проявляется однонуклеотидной заменой тимина (Т) на цитозин (С) в нетранслируемой области гена GP1BA, в результате чего происходит аминокислотная замена Val28Ala. Данный вариант приводит к нарушению регуляторной последовательности, что оказывает влияние на эффективность трансляции. Аллель С, увеличивая экспрессию GP1B на поверхности тромбоцита, повышает риск тромбообразования в артериальном русле, что может повышать риск невынашивания беременности. В европейской популяции частота распространения аллеля Т = 5%. В целом распределение генотипов С/С, С/Т и Т/Т составляет 89%, 10% и 1% соответственно.</p>
<p style="text-align: center;"><i>PAI-1</i> (ген ингибитора активатора плазминогена) <i>675 4G/5G</i></p>	<p>Регулирует процесс фибринолиза. Повышение уровня PAI-1 при гипоксии приводит к снижению фибринолиза. Аллельный вариант 4G/4G связывают с привычным невынашиванием беременности, увеличением риска тяжёлого гестоза. Гипоксия, задержка развития и внутриутробная гибель плода.</p>
<p style="text-align: center;"><i>VEGF</i> (ген фактора роста эндотелия сосудов) <i>G-634C</i></p>	<p>Ростовой фактор эндотелия сосудов VEGF играет критическую роль в созревании яйцеклетки и в процессе имплантации эмбриона. Вариант С/С предрасполагает к рецидивирующим отказам имплантации при экстракорпоральном оплодотворении.</p>
<p style="text-align: center;"><i>HIF1A</i> (ген фактора, индуцируемого гипоксией) <i>C1772T</i></p>	<p>HIF1A является основным регулятором экспрессии и секреции VEGF – ростового фактора эндотелия сосудов. Наличие варианта Т/Т снижает экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией (HIF1A), в результате чего происходит снижение продукции гена VEGF. Таким образом, различия в вызванной ишемией активации HIF-1 могут лежать в основе наблюдаемого разнообразия в экспрессии VEGF и представлять важный фактор риска. Выявлена корреляция между уровнями HIF-1 и качеством яйцеклеток.</p>

<p style="text-align: center;"><i>EPO</i> (ген рецептора эритропоэтина) <i>G3876T</i></p>	<p>Один из наиболее важных факторов эритропоэза и развития новых кровеносных сосудов. Опосредует действие эритропоэтина, приводит к увеличению снабжения тканей кислородом и питательными веществами, а также стимуляции обменных, в частности анаболических, процессов. Это дает почву для роста новых кровеносных сосудов при плацентации. Гомозигота ТТ отрицательно влияет на процесс плацентации.</p>
<p style="text-align: center;"><i>СУВА</i> (ген цитохрома b) <i>C242T</i></p>	<p>Замена цитозина (С) на тимин (Т) приводит к структурным изменениям молекулы белка вместе со снижением ферментативной активности. Такие изменения могут приводить к развитию эндотелиальной дисфункции, преэклампсии средней и тяжелой степеней.</p>
<p style="text-align: center;"><i>eNOS</i> (ген эндотелиальной синтазы окиси азота) <i>4a/4b</i></p>	<p>Выявлена ассоциация данного полиморфизма с привычным невына-шиванием беременности, частота аллеля 4a достоверно выше при привычном невынашивании, чем в контроле. Генотип 4b/4a рассматривается как нежелательный вариант.</p>
<p style="text-align: center;"><i>eNOS</i> (ген эндотелиальной синтазы окиси азота) <i>G894T</i></p>	<p>Аллель Т связан с развитием гипертонии, сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с острой коронарной недостаточностью и геморрагическим инсультом; а также осложнениями беременности. Полиморфизм гена связан с различной акушерской патологией, в основе которой лежат изменения сосудистого тонуса (гестоз, плацентарная недостаточность, внутриутробная задержка развития плода, гипоксия или внутриутробная гибель плода).</p>
<p style="text-align: center;"><i>APOE</i> (ген аполипротеина E) <i>Cys112Arg</i> <i>+Arg158Cys</i></p>	<p>Белок АРОЕ – фермент, играющий важную роль в метаболизме липидов. Носители аллелей E1, E2 и E4 предрасположены к нарушению липидного обмена, нарушению кровообращения и невынашиванию беременности.</p>
<p style="text-align: center;"><i>AGTRI</i> (ген сосудистого рецептора I типа ангиотензина-2) <i>A1166C</i></p>	<p>Замена аденина (А) на цитозин (С) сказывается на функциональной активности сосудистого рецептора I типа ангиотензина-2. Такие изменения могут привести к изменениям в пролиферации элементов через сосудистую стенку и сказаться на регуляции просвета сосудов и привести к их непроходимости.</p>

<p style="text-align: center;">PPARD (ген ядерных рецепторов типа дельта, активирующих пролиферацию пероксисом) <i>+294T/C</i></p>	<p>Продукт гена является транскрипционным коактиватором ряда ядерных рецепторов, воздействуя на которые оказывает влияние на окисление жирных кислот, утилизацию глюкозы, термогенез, ангиогенез. Генотипы СС и СТ ассоциированы с более высоким уровнем липопротеинов низкой плотности, что является фактором риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Достоверное ($p < 0,05$) увеличение распространенности генотипов с вариантным аллелем С гена PPARD в группе пациенток свидетельствует о нарушении энергетического обмена при беременности и развитию плацентарной недостаточности, что способствует развитию задержки роста плода.</p>
<p style="text-align: center;">ACE (ген ангиотензин-превращающего фермента) <i>Alu Ins/Del</i></p>	<p>Носители аллеля D имеют более высокие уровни активности ангиотензина II – одного из самых мощных биологически активных веществ, повышающих артериальное давление. Аллель D обнаруживается у женщин, с привычным невынашиванием и осложнениями беременности (плацентарная недостаточность, гестоз и др.).</p>
<p style="text-align: center;">PPARGC1A (коактиватор ядерных рецепторов генов семейства PPAR и эстрогена) <i>G1564A</i></p>	<p>Продукт гена определяет обмен жиров и углеводов. Аллель А ассоциирован со снижением активности гена, с уменьшением интенсивности окислительных процессов и митохондриального биогенеза в клетках. Достоверное увеличение распространенности генотипов с вариантным аллелем А гена PPARGC1A в группе пациенток свидетельствует о нарушении обмена жиров и углеводов при беременности и развитии плацентарной недостаточности, что способствует развитию задержки роста плода.</p>
<p style="text-align: center;">MTHFR (ген метилен-тетрагидрофолат-редуктазы) <i>C677T</i></p>	<p>Фермент играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, необходимой для роста и развития кровеносной и иммунной систем. У лиц, гомозиготных по данному полиморфизму (генотип Т/Т), происходит снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения и развитие гипергомоцистеинемии. Генотип Т/Т является фактором риска при осложнениях протекания беременности. Данные эффекты можно корректировать дополнительным приемом препаратов фолиевой кислоты.</p>

<p style="text-align: center;"><i>MTHFR</i> (ген метилен-тетра- гидрофолат-редуктазы) <i>A1298C</i></p>	<p>При замене аденина (А) на цитозин (С) снижается ферментативная активность гена. Такое носительство приводит к гипергомоцистеинемии только при совместном носительстве с аллелем 677Т того же гена. При отсутствии аллеля 677Т гомозиготность по полиморфизму 1298С не сопровождается ни повышением концентрации общего гомоцистеина, ни снижением уровня фолата в плазме, но является фактором риска спонтанного аборта. Данные эффекты можно корректировать дополнительным приемом препаратов фолиевой кислоты.</p>
--	---

УТВЕРЖДАЮ

(руководитель учреждения,

в котором внедрен способ)

« _____ »

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

1. Наименование предложения для внедрения:

Инструкция «Метод определения вероятности невынашивания беременности».

2. Кем предложено (наименование учреждения разработчика, автор):

государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси».

3. Авторы: акад. Кильчевский А.В., д.б.н., проф. Моссэ И.Б., к.м.н. Дашкевич Э.В., к.м.н. Курлович И.В., Седляр Н.Г., Белуга М.В., Веремеева В.В.

4. Источник информации:

Инструкция по применению «Метод определения вероятности невынашивания беременности».

5. Где и когда начато внедрение:

наименование лечебного учреждения, дата внедрения

6. Общее количество наблюдений: _____.

7. Результаты применения метода за период с ___ по ___;

Положительные (к-во наблюдений) _____;

Отрицательные (к-во наблюдений) _____;

Неопределенные (к-во наблюдений) _____.

8. Эффективность внедрения: _____

9. Замечания, предложения: _____

Дата _____

Ответственные за внедрение: