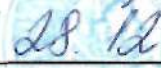


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра


Е.Н.Кроткова


2022 г.

Регистрационный № 134-1122

МЕТОД МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ
ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ, СВЯЗАННОЙ С
БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ПОСЛЕРОДОВЫМ ПЕРИОДОМ

инструкция по применению

ОРГАНИЗАЦИИ-РАЗРАБОТЧИКИ: государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»

АВТОРЫ: к.м.н. Курлович И.В., д.м.н., профессор Пересада О.А.,
Гошкевич Е.А., к.м.н., доцент Бурьяк Д.В., к.м.н., доцент Зубовская
Е.Т., Капора Т.Ч., к.м.н. Панкратова О.А., Белуга М.В., Юркевич Т.Ю.,
Демидова Р.Н.

Минск, 2022

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод медицинской профилактики различных форм тромботической микроангиопатии (далее – ТМА), связанной с беременностью и послеродовым периодом, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на медицинскую профилактику следующих осложнений: тяжелая преэклампсия (O14.1), HELLP синдром (O14.2), эклампсия (O15), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (далее – ТТП) (M31.1), атипичный гемолитико-уремический синдром (далее – аГУС) (D59.3), катастрофический антифосфолипидный синдром (далее – КАФС) (D68.6).

Метод предназначен для врачей-акушеров-гинекологов, врачей-анестезиологов-реаниматологов, врачей-гематологов, врачей-нефрологов и иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь беременным женщинам, роженицам и родильницам в организациях здравоохранения I – IV технологического уровня оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи.

Показания к применению: материнский риск тромбоэмболических осложнений и преэклампсии – определяется согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 февраля 2018 г. № 17.

Противопоказания к применению:

Соответственно таковым для медицинских изделий и лекарственных препаратов, используемых для реализации метода, изложенного в инструкции.

Перечень необходимых медицинских изделий расходных материалов и лекарственных препаратов:

гематологический анализатор с оценкой абсолютного количества клеток лейкоцитарной формулы, биохимический анализатор для базисных биохимических показателей, иммуноферментный анализатор и набор реагентов для исследования цитокинов, металлопротеазы ADAMTS13, показателей дисфункции эндотелия и механизма апоптоза, проточный цитофлуориметр и набор моноклональных антител для исследования субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, анализатор электрохемилюминесцентного иммуноанализа и реагенты для определения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (далее – sFlt) и плацентарного фактора роста (далее – PlGF);

лекарственные препараты – ацетилсалициловая кислота, надропарин кальция, далтепарин натрия, эноксапарин, экулизумаб; свежемороженая плазма крови (далее – СЗП).

Описание технологии применения метода

Метод, изложенный в настоящей инструкции, реализуется в несколько этапов:

1. Определение наиболее значимых клинико-лабораторных показателей осложненного течения беременности и послеродового периода, связанных с ТМА.
2. Определение вероятности развития различных форм ТМА, связанной с беременностью и послеродовым периодом.
3. Медицинская профилактика различных форм ТМА, связанной с беременностью и послеродовым периодом.

1. Определение наиболее значимых клинико-лабораторных показателей осложненного течения беременности и послеродового периода, связанных с ТМА

1.1. Определение общего белка, альбумина, трансферрина, С-реактивного белка (далее – СРБ) с последующим расчетом их соотношений.

1.2. Определение концентрации прогестерона и общего холестерина с последующим расчетом их соотношений.

1.3. Определение концентрации цитокинов (интерлейкина-1 β и интерлейкина-8 (далее – ИЛ-1 β и ИЛ-8), фактора некроза опухоли-альфа (далее – ФНО α) и общеклинического анализа крови с оценкой абсолютного количества сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов с последующим расчетом соотношений между показателями.

1.4. Исследование концентрации ИЛ-8, ФНО α и Т-лимфоцитов (CD3+) хелперно-индукторной (CD3+CD4+) и супрессорно-цитотоксической (CD3+CD8+) субпопуляций с расчетом соотношений ИЛ-8, ФНО α к субпопуляциям Т-лимфоцитов.

1.5. Исследование уровней эндотелина-1 и ФНО α с расчетом соотношения показателей.

1.6. Исследование уровня апоптоз-индуцирующего фактора (далее – АИФ) и расчет соотношения количества апоптирующих клеток – нейтрофилов, лимфоцитов и цитотоксических CD3+CD8+Т-лимфоцитов к АИФ.

1.7. Определение соотношения концентраций sFlt и PlGF.

1.8. Определение активности металлопротеазы ADAMTS13.

1.9. Выявление фоновых факторов риска развития ТМА (злокачественные опухоли, инфекции, системные заболевания, в том

числе системная красная волчанка, системные васкулиты, наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром (далее – АФС), трансплантация органов, хирургические вмешательства и другие).

1.10. Установление наличия эпизода ТМА в анамнезе.

2. Определение вероятности развития различных форм ТМА, связанной с беременностью и послеродовым периодом

Вероятность развития различных форм ТМА, связанной с беременностью и послеродовым периодом, определяется на основании вычисления наиболее значимых клинико-лабораторных критериев и формирования аналитического заключения. В аналитическом заключении приводятся один или несколько установленных патогенетических механизмов развития ТМА и устанавливается вероятность развития различных осложнений беременности и послеродового периода.

2.1. Критерии:

2.1.1. общий белок (г/л) / СРБ (мг/л) $\leq 22,6$;

2.1.2. альбумин (г/л) / СРБ (мг/л) $\leq 11,8$;

2.1.3. трансферрин (мкмоль/л) / СРБ (мг/л) $\leq 10,7$.

Критерии 2.1.1. и/или 2.1.2. и/или 2.1.3. равные или менее приведенных значений свидетельствуют о воспалительном процессе неинфекционного характера.

2.2. Критерий прогестерон (нмоль/л) / общий холестерин (ммоль/л) равный или менее 225,91 является прогностическим признаком плацентарной недостаточности.

Вычисление критериев 2.1. и 2.2. выполняется на первом этапе и при наличии указанных критериев равных или менее приведенных

значений рекомендуется определение функционального состояния эндотелия, неспецифического и адаптивного иммунитета, механизма апоптоза с целью определения на начальном этапе различных механизмов патогенеза отдельных форм ТМА.

2.3. Критерии:

2.3.1. ИЛ-1 β (пг/мл) / сегментоядерные нейтрофилы ($\times 10^9$ /л) + эозинофилы ($\times 10^9$ /л) + моноциты ($\times 10^9$ /л) $\geq 1,51$;

2.3.2. ИЛ-8 (пг/мл) / сегментоядерные нейтрофилы ($\times 10^9$ /л) + эозинофилы ($\times 10^9$ /л) + моноциты ($\times 10^9$ /л) $\geq 5,33$;

2.3.3. ФНО α (пг/мл) / сегментоядерные нейтрофилы ($\times 10^9$ /л) + эозинофилы ($\times 10^9$ /л) + моноциты ($\times 10^9$ /л) $\geq 0,55$.

Критерии 2.3.1. и/или 2.3.2. и/или 2.3.3. равные или превышающие приведенные значения свидетельствуют о нарушении врожденного (неспецифического) звена иммунитета.

2.4. Критерии:

2.4.1. ИЛ-8 (пг/мл) / (CD3+CD4+ и CD3+CD8+) $\times 10^9$ /л $\geq 33,5$;

2.4.2. ФНО α (пг/мл) / (CD3+CD4+ и CD3+CD8+) $\times 10^9$ /л $\geq 4,74$.

Критерии 2.4.1. и/или 2.4.2. равные или превышающие приведенные значения свидетельствуют о нарушении адаптивного (приобретенного) звена иммунитета.

2.5. Критерий эндотелин-1 (пг/мл) / ФНО α (пг/мл) равный или превышающий 12,5 указывает на дисфункцию эндотелия сосудистой стенки.

2.6. Критерии:

2.6.1. сегментоядерные нейтрофилы ($\times 10^9$ /л) / АИФ (нг/мл) $\leq 30,8$;

2.6.2. лимфоциты ($\times 10^9$ /л) / АИФ (нг/мл) $\leq 9,4$;

2.6.3. CD3+CD8+Т-лимфоциты ($\times 10^9$ /л) / АИФ (нг/мл) $\leq 1,7$.

Критерии 2.6.1. и/или 2.6.2. и/или 2.6.3. равные или менее приведенных значений указывают на ускоренный механизм апоптоза.

Выявленные нарушения функционального состояния эндотелия и (или) неспецифического и адаптивного иммунитета и (или) механизма апоптоза на основании анализа критериев 2.3. – 2.6. указывают на вероятность развития тяжелых осложнений и обосновывают необходимость установления нозологической формы ТМА с использованием следующих критериев.

2.7. Соотношение sFlt-1 (пг/мл) / PlGF (пг/мл):

критерий равный или менее 38 вне зависимости гестационного срока указывает на низкий риск преэклампсии (по крайней мере, в течение следующей 1 недели);

значение критерия от 38 до 85 в сроке беременности 20-33 недели и от 38 до 110 в сроке беременности 34 недели и более свидетельствует о промежуточном риске преэклампсии;

критерий равный или превышающий 85 в сроке беременности 20-33 недели и равный или превышающий 110 в сроке беременности 34 недели свидетельствует о высоком риске преэклампсии.

2.8. Снижение активности металлопротеазы ADAMTS13 свидетельствует о вероятности развития различных осложнений беременности. Активность ADAMTS13 от 20% до 40% регистрируется у женщин с тяжелой преэклампсией, эклампсией, HELLP синдромом и аГУС. Активность ADAMTS13 менее 20% является характерным признаком ГТТ.

3. Медицинская профилактика различных форм ТМА, связанной с беременностью и послеродовым периодом

При наличии фоновых факторов риска развития ТМА и (или) наличии эпизода ТМА в анамнезе и (или) выявлении нарушений наиболее значимых клинико-лабораторных показателей осложненного течения беременности и послеродового периода, связанных с ТМА, рекомендованы следующие дополнительные мероприятия медицинской профилактики.

3.1. Дополнительные мероприятия по медицинской профилактике преэклампсии, эклампсии, HELLP синдрома:

отказ от излишних физических нагрузок, вызывающих усталость;

аэробные упражнения 3-4 раза в неделю по 45-90 минут, что связано с меньшей прибавкой массы тела и снижением риска развития артериальной гипертензии;

увеличение дозы ацетилсалициловой кислоты до 150 мг/сутки перед сном перорально с 12 недель до 36 недель беременности;

ежедневный самостоятельный мониторинг артериального давления на протяжении всей беременности;

рекомендовать оптимальную дозу потребления поваренной соли в сутки – 4 г.

3.2. Мероприятия по медицинской профилактике ТТП

3.2.1. У беременных женщин с иммунной ТТП в анамнезе:

рекомендуется определение активности ADAMTS13 во время беременности и в послеродовом периоде 1 раз в 28 дней;

резкое снижение ADAMTS13 ниже 20% является показанием для лечения с целью повышения уровня фермента и предотвращения рецидива ТТП.

3.2.2. У беременных женщин с наследственной ТТП:

профилактические инфузии плазмы следует начинать на 10-й неделе беременности и продолжать в течение беременности и послеродового периода;

при этом рекомендуется использовать дозировки от 10 до 15 мл/кг СЗП каждые 10–21 день. Этот режим необходимо адаптировать для предотвращения цитопении и гемолиза. Как правило, объем плазмы и частоту введения увеличивают с 20 недели беременности;

в третьем триместре может потребоваться проведение лечебного плазмафереза для предотвращения перегрузки жидкостью;

целями лечения являются поддержание нормального количества тромбоцитов, предотвращение гемолиза, и восстановление активности ADAMTS13 более 20%;

каждые 14 дней необходимо проводить ультразвуковой мониторинг состояния плода с проведением доплерометрии маточных артерий;

родоразрешение обычно проводится в 37 недель.

3.2.3. У беременных женщин, которые имеют снижение активности ADAMTS13 в плазме менее 30%, но без клинических признаков ТТП рекомендуется:

коллегиальное рассмотрение вопроса о необходимости досрочного родоразрешения;

назначение лечения с целью повышения уровня активности ADAMTS13 и предотвращения ТТП (с учетом формы ТТП – иммунная или наследственная) при условии, что польза от него будет превышать связанные с ним риски: иммуносупрессивная терапия, инфузии СЗП, применение коагуляционных факторов.

3.2.4. У всех женщин, перенесших тяжелые формы преэклампсии, HELLP синдром, преждевременную отслойку нормально

расположенной плаценты, септический шок, геморрагический шок, артериальные и венозные тромботические осложнения, необходимо проводить исследование активности ADAMTS13. В случае отягощенного акушерского и тромботического анамнеза и выявления нарушений в системе ADAMTS13 определение уровней этого фермента в динамике беременности позволит оценить риски развития повторных осложнений и своевременно принять решение о дальнейшей тактике медицинского наблюдения и оказания медицинской помощи.

3.3. Мероприятия по медицинской профилактике у женщин с аГУС в анамнезе

С первых недель беременности и в течение 3-4 месяцев после родов необходимо проводить мониторинг состояния женщины и лабораторных данных. Данные женщины относятся к группе высокого риска по развитию осложнений, медицинское наблюдение должно включать:

консультацию врача-нефролога и других профильных врачей-специалистов по медицинским показаниям (не реже одного раза в 4-6 недель);

контроль артериального давления на амбулаторном этапе ежедневно, общего анализа мочи не реже 2 раз в неделю;

лабораторные исследования (1 раз в 28 дней): параметры гемолиза, соотношение sFlt1/PlGF, креатинин, печеночные ферменты в сыворотке крови, белок в моче;

акушерское ультразвуковое исследование, которое должно включать доплерометрию маточных артерий в 20 недель и ультразвуковое исследование плода с доплерометрией каждые последующие 4 недели.

Перед началом следующей беременности рекомендуется интервал примерно 12 месяцев до достижения ремиссии аГУС и стабилизации функции почек.

Лечение рекомбинантными гуманизированными моноклональными антителами класса IgG к C5 компоненту комплемента (анти-C5 терапия) (экулизумаб) обычно не прекращается у женщин, которые уже лечились до беременности (особенно у пациентов с трансплантированной почкой).

3.4. Мероприятия по медицинской профилактике КАФС:

свести к минимуму период, в течение которого приостанавливается антикоагулянтная терапия;

всем беременным женщинам с АФС, которым планируется выполнение хирургического вмешательства, должна назначаться антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами, а не варфарином;

при отсутствии хирургических противопоказаний как можно раньше возобновить антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде, учитывая, что у женщин с АФС возможно развитие тромбозов, несмотря на применение стандартных адекватных схем антикоагулянтной терапии;

применять антикоагулянты у женщин с АФС в дозах, выше стандартных, так как последние могут быть недостаточно эффективными;

любое инфекционное заболевание должно быть незамедлительно и эффективно пролечено соответствующим антибактериальным препаратом;

в послеродовом периоде женщины с АФС должны получать антикоагулянтную терапию как минимум в течение 6 недель.

3.5. Меры вторичной медицинской профилактики при развитии ТМА во время беременности и в послеродовом периоде должны быть направлены на предотвращение развития тяжелых осложнений, неблагоприятных перинатальных исходов и репродуктивных потерь.

Перечень возможных осложнений при применении метода

Осложнения соответствуют таковым при использовании лекарственных препаратов, компонентов крови, методов эфферентной терапии, необходимых для реализации метода, изложенного в настоящей инструкции.

УТВЕРЖДАЮ

название

учреждения

здравоохранения

Ф.И.О.

МП 20

А К Т

о внедрении результатов научных исследований в лечебную практику

1. Наименование предложения для внедрения «Метод медицинской профилактики различных форм тромботической микроангиопатии, связанной с беременностью и послеродовым периодом».

2. Кем предложена разработка: к.м.н. Курлович И.В., д.м.н., профессор Пересада О.А., Гошкевич Е.А., к.м.н., доцент Бурьяк Д.В., к.м.н., доцент Зубовская Е.Т., Капора Т.Ч., к.м.н. Панкратова О.А., Белуга М.В., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н.

3. Источник информации: «Метод медицинской профилактики различных форм тромботической микроангиопатии, связанной с беременностью и послеродовым периодом»: инструкция по применению № ____, утв. МЗ РБ _____.

4. Краткая аннотация разработки: В настоящей инструкции по применению изложен метод медицинской профилактики различных форм тромботической микроангиопатии, связанной с беременностью и послеродовым периодом, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на медицинскую профилактику следующих осложнений: тяжелая преэклампсия (O14.1), HELLP синдром (O14.2), эклампсия (O15), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (M31.1), атипичный гемолитико-уремический синдром (D59.3), катастрофический антифосфолипидный синдром (D68.6).

5. Где внедрено: _____

6. Результаты применения метода за период с ____ по ____
Общее количество наблюдений ____.

Из них: положительные ____, отрицательные ____.

7. Эффективность внедрения (восстановление трудоспособности, снижение заболеваемости, рациональное использование коечного фонда, врачебных кадров и медицинской техники) _____

8. Замечания, предложения. _____

Ответственные за внедрение:

Должность

подпись

И.О.Фамилия

Примечание: акт о внедрении направлять по адресу:
лаборатория акушерской и гинекологической патологии
РНПЦ «Мать и дитя»
ул.Орловская, 66, 220053, г.Минск