

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Е.Н.Кроткова

28.12 2022 г.

Регистрационный № 13 2-1122

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ 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», государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

АВТОРЫ: к.м.н. Курлович И.В., д.м.н., профессор Пересада О.А., Гошкевич Е.А., к.м.н., доцент Комиссаров К.С., к.м.н., доцент Бурьяк Д.В., к.м.н., доцент Зубовская Е.Т., Капора Т.Ч., д.м.н., доцент Римашевский В.В., к.м.н., доцент Богомолов А.Н., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н.

Минск, 2022

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Е. Н. Кроткова

28.12.2022

Регистрационный № 132-1122

**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ,
СВЯЗАННОЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ПОСЛЕРОДОВЫМ ПЕРИОДОМ**

инструкция по применению

ОРГАНИЗАЦИИ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”», ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

АВТОРЫ: канд. мед. наук И. В. Курлович, д-р мед. наук, проф. О. А. Пересада, Е. А. Гошкевич, канд. мед. наук К. С. Комиссаров, канд. мед. наук, доц. Д. В. Бурьяк, канд. мед. наук, доц. Е. Т. Зубовская, Т. Ч. Капора, д-р мед. наук, доц. В. В. Римашевский, канд. мед. наук, доц. А. Н. Богомолв, Т. Ю. Юркевич, Р. Н. Демидова

Минск 2022

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод лечения тромботической микроангиопатии (далее — ТМА), связанной с беременностью и послеродовым периодом, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение следующих заболеваний: тяжелая преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (далее — ТТП), атипичный гемолитико-уремический синдром (далее — аГУС), катастрофический антифосфолипидный синдром (далее — КАФС).

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

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1 Лекарственные средства — нефракционированный гепарин (далее — НФГ), низкомолекулярные гепарины (далее — НМГ), варфарин, иммуноглобулин человека нормальный, экулизумаб, ритуксимаб, азатиоприн, ингибиторы кальциневрина, каплацизумаб, циклофосфамид, метилпреднизолон, дексаметазон, сульфат магния, антигипертензивные лекарственные средства.

2 Компоненты крови — свежезамороженная плазма (далее — СЗП), эритроцитные компоненты крови, тромбоцитные компоненты крови.

3 Система плазмафереза.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

D59.3 Гемолитико-уремический синдром.

D68.6 Другая тромбофилия.

M31.1 Тромботическая микроангиопатия.

O14.1 Тяжелая преэклампсия.

O14.2 HELLP-синдром.

O15 Эклампсия:

O15.0 Эклампсия во время беременности.

O15.1 Эклампсия в родах.

O15.2 Эклампсия в послеродовом периоде.

O15.9 Эклампсия неуточненная по срокам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

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

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Метод, изложенный в настоящей инструкции, включает общие принципы лечения ТМА, связанной с беременностью и послеродовым периодом, проведение плазмафереза и лечение отдельных форм ТМА.

1 Общие принципы лечения тромботической микроангиопатии, связанной с беременностью и послеродовым периодом

При оказании медицинской помощи женщинам с ТМА, связанной с беременностью и послеродовым периодом, следует учитывать время возникновения ТМА (во время беременности или в послеродовом периоде), сопутствующие симптомы, лабораторные данные, вероятностную оценку причин наступления ТМА и общие характеристики этого заболевания. Эти параметры определяют лечение. Общие принципы лечения ТМА осуществляются согласно ее алгоритму лечения, связанной с беременностью и послеродовым периодом (рисунок).

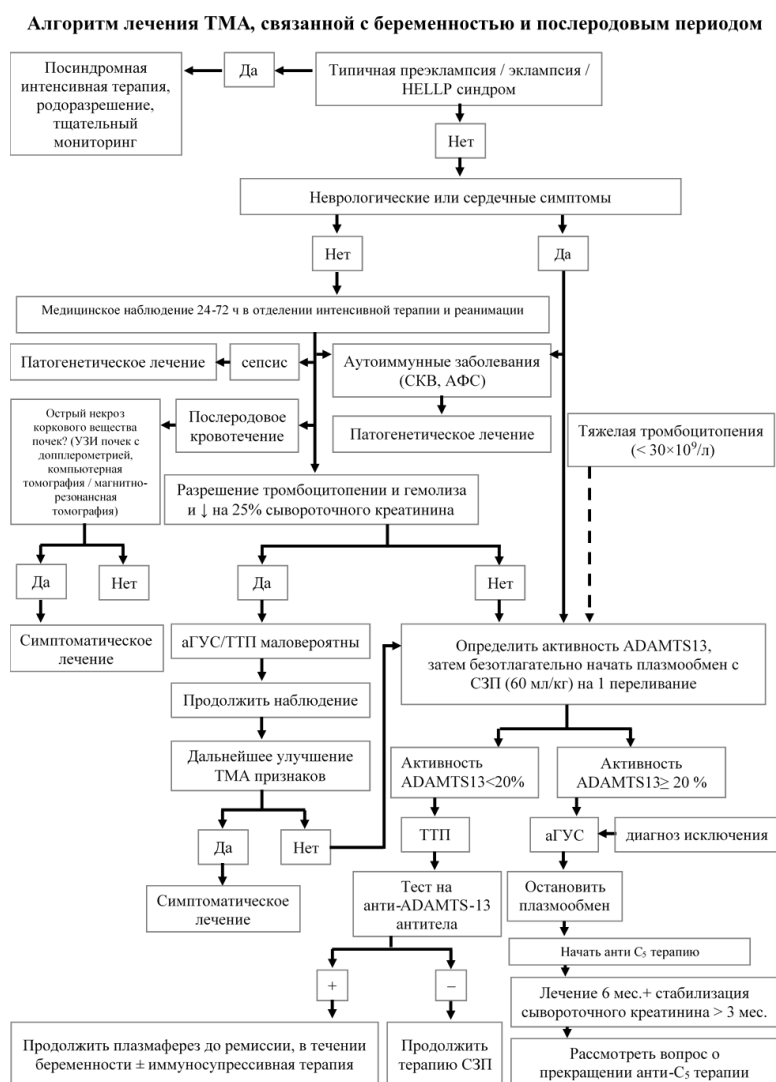


Рисунок — Алгоритм лечения, связанной с беременностью и послеродовым периодом

В большинстве случаев необходимо рассмотреть вопрос о быстром и бережном родоразрешении. Тяжелая преэклампсия, эклампсия (на фоне стабилизации состояния), HELLP-синдром являются показаниями к досрочному родоразрешению.

В случае манифестации ГТП и аГУС досрочное родоразрешение может стабилизировать состояние женщины при отсутствии эффекта от патогенетического лечения указанных заболеваний.

Большинство женщин с тяжелыми осложнениями во время беременности родоразрешаются путем операции кесарева сечения.

2 Проведение плазмафереза

Во время начального этапа лечения ТМА, связанной с беременностью и послеродовым периодом, плазмаферез проводится в следующих случаях:

2.1 При диагностике ТМА у женщины с атипичной картиной преэклампсии, эклампсии или HELLP-синдрома и опасными для жизни неврологическими (судорожные припадки, нарушение сознания, кома) или сердечными (повышенный уровень тропонина при систематическом скрининге, электрокардиографические аномалии, аритмия) и тромбоцитопенией ($<30 \times 10^9/\text{л}$).

2.2 Плазмаферез проводится во всех других случаях, после 24–72 ч медицинского наблюдения, при отсутствии положительной динамики по прогрессированию тромбоцитопении, гемолиза, острого повреждения почек (далее — ОПП).

3 Лечение отдельных форм тромботической микроангиопатии, связанной с беременностью и послеродовым периодом

3.1 Лечение преэклампсии, эклампсии, HELLP-синдрома

Лечение преэклампсии, эклампсии, HELLP-синдрома проводится 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.

При HELLP-синдроме дополнительно рекомендуется:

с целью медицинской профилактики судорожного синдрома завершать магниезальную терапию (сульфат магния в дозе от 4 до 6 г внутривенно в течение 20 мин, с последующим переходом на поддерживающую дозировку 2 г/ч внутривенно) не ранее чем через 24 ч после родов;

для комплексного лечения HELLP-синдрома целесообразно применение глюкокортикостероидов, которое позволяет снизить выраженность клинической симптоматики и отклонений лабораторных показателей, а также риск осложнений (в т. ч. ОПП, отека легкого, эклампсии). С этой целью применяется дексаметазон в дозе 10 мг внутривенно, дважды с интервалом 6 ч;

при наличии тромбоцитопении менее $40 \times 10^9/\text{л}$, при подготовке к родоразрешению путем операции кесарева сечения проводится трансфузия тромбоцитных компонентов крови в количестве не менее 6 доз.

3.2 Лечение гемолитико-уремического синдрома

Если женщине проводился плазмаферез, то при установлении диагноза «гемолитико-уремический синдром», его следует прекратить и перевести пациента на лечение рекомбинантными гуманизированными моноклональными антителами класса IgG к C5 компоненту комплемента (далее — анти-C5 терапия) (экулизумаб) или продолжить трансфузии СЗП (это позволяет купировать прогрессирование ТМА и микроангиопатической гемолитической анемии, уменьшить выраженность полиорганного поражения).

Женщинам с аГУС, не имеющим тромбоцитопении менее $40 \times 10^9/\text{л}$ и тяжелых осложнений (кровотечения), трансфузии тромбоцитных компонентов крови противопоказаны. Трансфузии тромбоцитных компонентов крови могут усилить проявления ТМА у женщин с аГУС, поскольку провоцируют новые эпизоды микротромбообразования с дальнейшим потреблением тромбоцитов.

Женщинам с аГУС, имеющим анемию тяжелой степени (содержание гемоглобина <70 г/л), необходимо проводить трансфузии эритроцитных компонентов крови (показания к медицинскому применению крови, ее компонентов, объем трансфузионной среды и ее выбор, устанавливаются в соответствии с действующей инструкцией по медицинскому применению крови, ее компонентов и номенклатурой крови, ее компонентов).

Кроме того, назначается посиндромное лечение, в т. ч. антигипертензивная терапия, при развитии ОПП — почечная заместительная терапия.

У пациентов с аГУС необходимо выявить возможные триггеры заболевания (сепсис, *E. coli*) и назначить лечение, направленное на их подавление.

3.3 Лечение тромботической тромбоцитопенической пурпуры

Стандартом лечения ТТП является плазмаферез (1,0–1,5 объема плазмы, 40–60 мл/кг СЗП) и назначение стероидов. Пульс-терапия импульсной дозой метилпреднизолона, либо пероральная терапия (1 мг/кг в сутки со снижением дозы в течение 2–3 мес.), осуществляется в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем). Плазмаферез начинают безотлагательно и продолжают ежедневно до тех пор, пока не появятся признаки ослабления активности заболевания, о чем свидетельствует нормальный уровень тромбоцитов и уровень лактатдегидрогеназы.

При наличии анти-ADAMTS13 антител до родов применяют иммунодепрессанты — азатиоприн и ингибиторы кальциневрина. Рефрактерность ТТП к лечению или присоединение акушерских осложнений могут потребовать досрочного родоразрешения. Это позволяет использовать в послеродовом периоде иммуносупрессивную терапию лекарственными препаратами группы противоопухолевых средств и моноклональных антител (ритуксимаб) и (или) анти-фактор Виллебранда, гуманизированный, с одиночным вариабельным доменом иммуноглобулина, ингибирующим

взаимодействие между аномально крупными мультимерами фактора Виллебранда и тромбоцитами (каплацизумаб).

Диагноз наследственной ТТП обычно не выставляется на начальном этапе заболевания и чаще всего плазмаферез проводится как для лечения иммунной ТТП, а после достижения ремиссии повторно определяется уровень ADAMTS13 и проводится генетический анализ на мутации. При быстрой нормализации уровня тромбоцитов на фоне плазмафереза можно предположить отсутствие анти-ADAMTS13 антител (без определения активности ADAMTS13).

3.4 Лечение катастрофического антифосфолипидного синдрома

При лечении беременных и родильниц с кАФС используются комбинации НФГ, глюкокортикостероидов, плазмафереза и (или) внутривенного введения иммуноглобулина человека нормального, а иногда и ритуксимаба или экулизумаба, что приводит к более высоким показателям выживаемости.

При кАФС рекомендовано:

безотлагательное начало использования НФГ или НМГ в лечебных дозах в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем);

после окончания острой фазы женщины с кАФС должны продолжить антикоагулянтную терапию пожизненно — при использовании антагонистов витамина К (варфарина) рекомендуется поддерживать высокоинтенсивный (международное нормализованное отношение выше 3,0) уровень гипокоагуляции;

раннее подключение к терапии глюкокортикостероидов: жизненно угрожающие состояния являются показанием для внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном в течение 3–5 дней до стабилизации состояния с последующим переходом на пероральный прием из расчета 1 мг на кг массы тела в сутки;

одновременное лечение провоцирующих факторов (например, инфекций или злокачественных новообразований);

при отсутствии ответа на вышеперечисленную терапию показано подключение плазмафереза с замещением однокрупной СЗП и (или) внутривенного введения иммуноглобулина человека нормального в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем);

в послеродовом периоде при резистентных формах подключение иммуносупрессантов из фармакотерапевтической группы противоопухолевых средств и моноклональных антител (ритуксимаб) и (или) анти-С5 терапии (экулизумаб);

использование циклофосфида у женщин с кАФС на фоне системной красной волчанки.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

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