

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Е.Н.Кроткова

28.12. 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

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Е. Н. Кроткова

28.12.2022

Регистрационный № 134-1122

**МЕТОД МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ  
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»

АВТОРЫ: канд. мед. наук И. В. Курлович, д-р мед. наук, проф. О. А. Пересада, Е. А. Гошкевич, канд. мед. наук, доц. Д. В. Бурьяк, канд. мед. наук, доц. Е. Т. Зубовская, Т. Ч. Капора, канд. мед. наук О. А. Панкратова, М. В. Белуга, Т. Ю. Юркевич, Р. Н. Демидова

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 — aГУС) (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.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

1 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).

2 Лекарственные средства — ацетилсалициловая кислота, надропарин кальция, далтепарин натрия, эноксапарин, экулизумаб.

3 Свежезамороженная плазма крови (далее — СЗП).

## **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 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

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

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

Метод, изложенный в настоящей инструкции, реализуется в несколько этапов

### **Этап 1. Определение наиболее значимых клинико-лабораторных показателей осложненного течения беременности и послеродового периода, связанных с тромботической микроангиопатией**

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 $\beta$  и интерлейкина-8 (далее — ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8), фактора некроза опухоли-альфа (далее — ФНО $\alpha$ ) 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 $\alpha$  и Т-лимфоцитов (CD3+) хелперно-индукторной (CD3+CD4+) и супрессорно-цитотоксической (CD3+CD8+) субпопуляций с расчетом соотношений ИЛ-8, ФНО $\alpha$  к субпопуляциям Т-лимфоцитов.

1.5 Исследование уровней эндотелина-1 и ФНО $\alpha$  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 др.).

1.10 Установление наличия эпизода ТМА в анамнезе.

### **Этап 2. Определение вероятности развития различных форм тромботической микроангиопатии, 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 $\beta$  (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 $\alpha$  (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 $\alpha$  (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 $\alpha$  (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 ТТП.

## **Этап 3. Медицинская профилактика различных форм тромботической микроангиопатии, 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 мин, что связано с меньшей прибавкой массы тела и снижением риска развития артериальной гипертензии;

увеличение дозы ацетилсалициловой кислоты до 150 мг/сут перед сном перорально с 12 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 тромботической тромбоцитопенической пурпуры:

3.2.1 у беременных 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 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 лечебный плазмаферез 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, которые имеют снижение активности ADAMTS13 в плазме менее 30 %, но без клинических признаков ТТП рекомендуется:

коллегияльное 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 атипичным гемолитико-уремическим синдромом в анамнезе

С первых недель беременности и в течение 3–4 мес. 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 мес. 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 катастрофического антифосфолипидного синдрома:

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

всем беременным 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 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.