

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН

П Р И К А З

от 30.05. 2017 г.

№ 418-Р

г. Махачкала

Об утверждении клинического протокола «Тромботическая микроангиопатия в акушерстве».

В целях организации и оказания качественной акушерско-гинекологической помощи женщинам во время беременности, в родах и в послеродовом периоде, п р и к а з ы в а ю :

1. Утвердить клинический протокол «Тромботическая микроангиопатия в акушерстве» согласно приложению 1.
2. Руководителям медицинских организаций, имеющим в составе акушерско-гинекологическую службу:
 - 2.1 Обеспечить оказание медицинской помощи в соответствии с протоколом;
 - 2.2 Ознакомить с клиническим протоколом врачей акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, врачей других специальностей, участвующих в оказании медицинской помощи женщинам.
3. Контроль за исполнением приказа возложить на начальника отдела организации медицинской помощи женщинам и детям Шахсинову Р.Н.

МИНИСТР

Т.И. Ибрагимов

Повторно

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

050517 № 45-4/1560-04

На № от

Руководителям органов
государственной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере здравоохранения

Т. Шахматовой Р.Р.
Для уведомления
Ф.И.И.

Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения
направляет информационно-методическое письмо «Тромботическая
микроангиопатия в акушерстве» для использования в работе.

Приложение: на 10 л. в 1 экз.

Директор департамента

Байбарина

Е.Н. Байбарина



Салчинова Е.С.
627-24-00 доб. 1547

4. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Боброва Л.А., Шилов Е.М. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения. *Нефрология*. 2016;20(2):68-81.
5. Clark WF, Patriquin C, Licht C, Huang SH, Rock GA. Simple diagnosis and treatment algorithm for adult thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci*. 2016 Dec 31. pii: S1473-0502(16)30204-X
6. Appel GB. Thrombotic microangiopathies: Similar presentations, different therapies. *Cleve Clin J Med*. 2017 Feb;84(2):114-130.
7. Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Med Clin North Am*. 2017 Mar;101(2):395-415.
8. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, et al. Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Feb;18(1):4-9.
9. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017 Feb;15(2):312-322.
10. Mannucci PM, Cugno M. The complex differential diagnosis between thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: Laboratory weapons and their impact on treatment choice and monitoring. *Thromb Res*. 2015 Nov;136(5):851-854.
11. Azzoug S, Chentli F. Microangiopathy and pregnancy. *J Pak Med Assoc*. 2016 Sep;66(9 Suppl 1):S52-55.
12. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci*. 2016 Apr;54(2):199-202.
13. Thomas MR, Robinson S, Scully MA. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Br J Haematol*. 2016 Jun;173(6):821-830.
14. Pérez-Calatayud AA, Briones-Garduño JC, Álvarez-Gorís Mdel P, Sánchez Zamora R, Torres Aguilar AA, Mendoza-Mólares RE. Atypical uremic hemolysis syndrome in pregnancy. *Cir Cir*. 2016 Jul-Aug;84(4):344-349.
15. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). Министерство здравоохранения Российской Федерации № 15-4/10/2-3483 от 07.06.2016. 72 с.
16. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Jan 15;142(2):159-167.
17. National Clinical Guideline Centre (UK). *Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management Up to the Point of Renal Replacement Therapy* [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 Aug.
18. Приказ МЗ РФ от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».
19. Thomas MR, Robinson S, Scully MA. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Br J Haematol*. 2016 Jun;173(6):821-30.
20. Appel GB. Thrombotic microangiopathies: Similar presentations, different therapies. *Cleve Clin J Med*. 2017 Feb;84(2):114-130.
21. Pérez-Calatayud AA, Briones-Garduño JC, Álvarez-Gorís Mdel P, Sánchez Zamora R, Torres Aguilar AA, Mendoza-Mólares RE. Atypical uremic hemolysis syndrome in pregnancy. *Cir*. 2016 Jul-Aug;84(4):344-349.
22. Demir E, Yazici H, Ozluk Y, Kilicaslan I, Turkmen A. Pregnant Woman with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Delivered a Healthy Newborn under Eculizumab Treatment. *Case Rep Nephrol Dial*. 2016 Dec 6(3):143-148.

Введение

Преэклампсия, осложненная HELLP-синдромом, во многом определяет материнскую и перинатальную смертность, что требует внедрения новых подходов к диагностике и лечению данных осложнений беременности. В настоящее время и преэклампсия, и HELLP-синдром рассматриваются как варианты тромботической микроангиопатии (ТМА). Классическим и наиболее грозным представителем ТМА является атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), к развитию которого предрасполагают генетические аномалии в системе комплемента, в связи, с чем аГУС представляет собой комплемент-опосредованную ТМА. Установлено, что беременность как таковая может активировать систему комплемента (так называемые комплемент-активирующие состояние), причем выраженность активации возрастает при наличии акушерских осложнений, достигая максимума у пациенток с преэклампсией. Генетический дефект в сочетании с преэклампсией приводит к неконтролируемой активации системы комплемента, являющейся при акушерском аГУС патологической основой развития полиорганной недостаточности (тромбоцитопения, гемолиз, анемия, ДВС-синдром, ОПН), которая не может быть устранена без целенаправленного применения антикомплемментарных препаратов. За последние 5 лет наблюдается неуклонный рост верифицированных диагнозов акушерского аГУС, что обусловлено не только истинным ростом заболеваемости аГУС, но, в первую очередь, повышением информированности врачей разных специальностей в отношении данного заболевания.

Код в МКБ 10:

M31.1 Тромботическая микроангиопатия

D59.3 Гемолитико-уремический синдром

Критерии диагноза ТМА

ТМА представляет собой клинико-морфологический синдром, в основе которого лежит повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), опосредованное различными патогенетическими механизмами, но проявляющееся сходной клинической симптоматикой и гистологическими признаками. Результатом эндотелиального повреждения служит тромботическая микроангиопатия – особый тип поражения мелких сосудов, представленный их тромбозом и воспалением сосудистой стенки [1, 2].

Морфологическая картина ТМА: отек эндотелиальных клеток, их отслойка от базальной мембраны (эндотелиоз), некроз, деструкция, расширение субэндотелиального пространства, тромбы в просвете капилляров и артериол, содержащие тромбоциты и фибрин, нередко с полной окклюзией просвета сосудов.

анемии при отсутствии выраженной кровопотери свидетельствует об усилении микроангиопатического гемолиза, что, как правило, сопровождается усугублением тромбоцитопении и стремительным ухудшением функции почек, приводящим к развитию олигурической ОПН [21].

Родильницам с установленным диагнозом аГУС следует назначать патогенетическую терапию, направленную на блокирование C5-компонента системы комплемента, играющего ключевую роль в развитии данного осложнения. Антикомплемментарная терапия проводится согласно рекомендациям по лечению аГУС взрослых [20, 22, 23].

Экулизумаб – recombinantное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG к C5 компоненту комплемента. Препарат блокирует расщепление C5, препятствуя образованию мембрано-атакующего комплекса и предотвращая тем самым повреждение эндотелия и, следовательно, прекращая процессы микроциркуляторного тромбообразования. Применение Экулизумаба приводит к обратному развитию TMA и/или предупреждает прогрессирование поражения почек [24]. Критериями эффективности терапии Экулизумабом являются прекращение микроангиопатического гемолиза (снижение уровня ЛДГ до нормальных значений) и нормализация числа тромбоцитов, а также улучшение функции почек [25].

Раствор Экулизумаба вводят капельно внутривенно (длительность инфузии 25-45 минут). Начальный курс терапии рассчитан на 5 недель, далее подразумевается переход на цикл поддерживающего лечения.

Инфузионный курс: 1 раз в неделю вводят по 900 мг Экулизумаба на протяжении 4-х недель. На пятой неделе дозу увеличивают до 1200 мг.

Поддерживающий этап: каждые 14 (плюс/минус 2 дня) дней вводят по 1200 мг.

Для внутривенного введения Экулизумаба используются специальные формы инфузионных систем с возможностью контролировать доставку. Свет не оказывает влияния на качество приготовленного раствора. В течение часа после инфузии необходимо наблюдать за состоянием пациента. При развитии негативной симптоматики скорость инфузии снижается вплоть до полной остановки по решению лечащего доктора. Общая длительность процедуры не должна превышать 120 минут.

В ожидании Экулизумаба родильницы с установленным диагнозом аГУС должны получать в случае необходимости почечную заместительную терапию при наличии ОПН. Свежезамороженная плазма в больших объемах у пациентов с тяжелой преэклампсией может вызвать перегрузку объемом (TACO-синдром) или развитие иммунного TRALI-синдрома [26] и в отсутствие клинических проявлений коагулопатии и кровотечения

Диагноз аГУС в акушерстве – это диагноз исключения. Дифференциальная диагностика с другими формами TMA приведена в табл. 1 [10, 10, 11, 12, 13, 14].

Таблица 1

Дифференциальная диагностика аГУС у взрослых

Заболевание	Дифференциально-диагностические признаки
Типичный ГУС	Положительный результат при бактериологическом исследовании кала: посев на среду для выявления STEC (Mac Conkey для O157:H7), определение в образцах фекалий ДНК энтерогеморрагических E.coli методом ПЦР; выявление в сыворотке антител к липополисахаридам наиболее распространенных в данном регионе серотипов E.coli.
Наследственная или приобретенная TTP	Дефицит ADAMTS-13 - активность менее 10%, антитела к ADAMTS-13
Беременность. Исключить преэклампсию и HELLP-синдром	Ферменты печени, срок гестации, критерии преэклампсии и тяжелой преэклампсии, положительная динамика непосредственно после родоразрешения
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром)	Анти-ДНК-антитела, антиядерные антитела, антитела к кардиолипину IgG и/или IgM изотипов, антитела к $\beta 2$ GP 1 IgG и/или IgM изотипов с помощью стандартизованного иммуноферментного метода, волчаночный антикоагулянт стандартизованным коагулологическим методом
ВИЧ-инфекция	Положительные результаты иммунного блоттинга на ВИЧ-инфекцию
Sepsis	Наличие очага инфекции и полиорганной недостаточности (острое изменение по шкале SOFA >2 баллов)

Порядок забора образцов для исследования для исключения других форм TMA – TTP и STEC-ГУС приведен в табл. 2.

Таблица 2

Порядок забора образцов для исследования активности ADAMTS-13 и ПЦР на кишечные инфекции

Вид исследования	Материал	Подготовка образца	Условия хранения
Активность ADAMTS-13	Плазма	Кровь берется в пробирку только с цитратным буфером 3,2% или 3,8%! Остальные консерванты, как ЭДТА, гепарин и т.д. блокируют активность фермента ADAMTS-13.	Чистая пробирка с плазмой до исследования хранится при +4°C.
		Затем центрифугировать 5 мин	Если хранение дольше 1 суток или отправка в другой город, то при