

**Л.Б. ФИЛАТОВ**

**ТРОМБОТИЧЕСКАЯ  
ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ  
ПУРПУРА  
(БОЛЕЗНЬ МОШКОВИЦА)**

**Методическое пособие**

**Екатеринбург**

Л.Б. Филатов Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица). Методическое пособие. Екатеринбург. – 42 с.

В работе отражены результаты фундаментальных исследований, обеспечившие прорыв в понимании патогенеза болезни Мошковица – тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Описаны клинические и лабораторные симптомы жизнеугрожающего, без оперативно проведенного адекватного лечения, заболевания, отмечена тенденция изменения клинической картины ТТП. Изложен современный взгляд на диагностику ТТП. Акцент сделан на важности *диагностической диады* – минимально достаточных для постановки диагноза ТТП признаков (при отсутствии других клинически выявленных причин) – *микроангиопатическая гемолитическая анемия + тромбоцитопения*. Особо подчёркивается решающее значение для успеха терапии сокращения периода от появления симптомов болезни до определения диагноза и начала терапии.

Проанализированы возможные ошибки при трактовке клинических симптомов ТТП в пользу диагноза “*идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура*”. Определён круг заболеваний, при которых может развиваться *тромбоцитопения в сочетании с гемолитической анемией*, выделены характеристики, позволяющие проводить дифференциацию с ТТП. Большое внимание уделено *шистоцитозу* и его роли в диагностике ТТП, перечислены патологии, при которых в крови может наблюдаться повышенное количество фрагментированных эритроцитов. Рассмотрены особенности дифференциальной диагностики ТТП и *ТМА-ассоциированных синдромов* (гемолитико-уремический синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, злокачественная артериальная гипертензия, катастрофический антифосфолипидный синдром). Отдельно вынесен вопрос о ТТП и диагнозе *ТМА* (тромботическая микроангиопатия) *при беременности*. Рекомендованы лабораторные исследования, необходимые для постановки/исключения “трудного диагноза” – ТТП. Дана *классификация ТТП*, с подробной характеристикой вторичных ТТП: лекарственной ТТП (острой иммуноопосредованной (тиклопидин-, клопидогрель-, хинин-ассоциированной ТТП) и дозозависимой); ТТП на фоне инфекции; после трансплантации костного мозга; при аутоиммунных заболеваниях; злокачественных опухолях. Представлена *современная парадигма лечения ТТП*, изложены данные *о новых высокотехнологичных средствах терапии при тяжёлой рефрактерной болезни и рецидивах*.

Работа предназначена для гематологов, невропатологов, реаниматологов, гинекологов, инфекционистов, хирургов, ревматологов, кардиологов.

Рецензент: доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Уральской государственной медицинской академии, кандидат медицинских наук, гематолог высшей квалификации, консультант ОКБ №1  
А.Ф. Томилов

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	4
1. Патогенез ТТП .....	6
2. Клиника ТТП .....	7
3. Диагностика ТТП .....	9
4. Дифференциальная диагностика .....	12
5. Классификация ТТП .....	19
6. Лечение ТТП .....	23
7. Результативность терапии ТТП .....	32
Заключение .....	35
Список сокращений .....	36
Цитируемая литература .....	37

## ВВЕДЕНИЕ

1924 год (7 февраля): на заседании Нью-Йоркского Патологического Общества американским клиницистом и патологом *Eli Moschcowitz* было сделано сообщение об истории болезни 16-летней девочки. Статья с описанием острой болезни с лихорадкой, анемией, петехиями, развитием ишемического инсульта и острой левожелудочковой недостаточности, выявленными множественными гиалиновыми тромбами в терминальных артериолах и капиллярах внутренних органов, появилась в 1925 году в журнале “*Archives of Internal Medicine*” (в 2003 г. переиздана в “*The Mount Sinai Journal of Medicine*”<sup>1</sup>). Обнаруженная болезнь получила название болезни (или синдрома) Мошковица.

1947 год: *K. Singer, F.P. Bornstein* и *S.A. Wile*<sup>2</sup> ввели в медицинскую практику термин “тромботическая тромбоцитопеническая пурпура” (ТТП), активно использующийся в последние десятилетия.

Частота возникновения ТТП – тяжёлого мультисистемного заболевания – нуждается в уточнении. Приводимый в литературе показатель (3,7 в год /млн. жителей) был рассчитан на основе анализа сертификатов о гибели пациентов в США с 1968 по 1991 гг.: принималось, что летальность составляет 30%, затем производились соответствующие вычисления<sup>3</sup>. *D.R. Terrell* с соавторами считают<sup>4</sup>, что полученные таким образом результаты отличаются от действительной ситуации. Фактическая частота возникновения заболевания в США выше: 4–11 случаев на миллион жителей<sup>5</sup>. По последним сведениям, ежегодно в США выявляется от 500 до 2000 новых пациентов только с идиопатической формой ТТП<sup>6</sup>.

Существующие регистры больных должны содействовать определению реальной величины этого показателя: по данным Регистра штата Оклахома (США), частота идиопатической ТТП составляет 4,46 в год/млн. жителей<sup>7</sup>; соотношение же идиопатической и вторичной формы ТТП в структуре приобретённой ТТП в Регистре Японии – 50,7% и 49,3%<sup>8</sup>.

Описаны случаи развития ТТП у пациентов в возрасте до 90 лет, медиана возраста – 35 лет, чаще возникает у женщин<sup>9</sup>.

ТТП характеризуется крайне агрессивным течением и требует начала терапии уже в первые часы возникновения, при отсутствии адекватного оперативно назначенного лечения показатель летальности приближается к 100%<sup>10</sup>. По данным *E.L. Amorosi* и *J.E. Ultmann*, опубликовавших в 1966 году обзор литературы и результаты собственного опыта, из 271 погибли 244 пациента с ТТП (90%)<sup>11</sup>.

История поиска способа лечения, позволяющего спасти жизнь больных, включает несколько этапов.

1925 год: *E. Moschcowitz* в своей статье ссылается на доктора (*Max Lederer* (Нью-Йорк)), сообщившего ему о 4 больных, быстро восстановившихся после одной гемотрансфузии.

1959 год: *M.A. Rubinstein, B.M. Kagan, M.H. MacGillviray* с соавторами описали “необычную ремиссию” после кровезаменной терапии у одиннадцатилетней девочки, восстановившейся после глубокой комы.

1976 год: *R.M. Bukowski, J.S. Hewlett, J.W. Harris* с коллегами опубликовали результаты лечения кровезаменной, проводившегося с 1961 года: терапия была успешной у 7 человек из 13.

1977 год: *J.J. Byrnes* и *M. Khurana* описали случай рецидивирующей ТТП у пациента, который отвечал на замену крови. Однажды вместо цельной крови ему были введены отмые эритроциты в растворе альбумина, последовал рецидив, который был купирован инфузией свежей плазмы. В дальнейшем пациент поддерживался свежей, а впоследствии – свежезамороженной и криосупернатантной (остающейся после извлечения криопреципитата) плазмой<sup>12</sup>.

Опыт, прежде всего, этих врачей создал основу для выработки нового подхода к лечению фатальной до конца 70-х годов болезни, когда в качестве терапии стали использоваться инфузии плазмы и плазмозамена (ПЗ). Трансформация взгляда на терапию позволила добиваться выздоровления 70–91% больных ТТП<sup>13</sup>.

В зарубежной литературе есть работы, анализирующие десятки и даже сотни больных ТТП<sup>14</sup>. Отечественными же специалистами описаны единичные случаи заболевания<sup>15</sup>. Диагноз ТТП – “трудный диагноз”, выявление больных с этой патологией – серьезная проблема.

Клиника болезни не имеет специфических черт, поэтому пациенты с ТТП могут госпитализироваться в реанимационное, хирургическое, неврологическое, инфекционное отделение, что осложняет своевременную диагностику. Активное информирование врачей об особенностях диагностики и принципах лечения этого опасного для жизни пациента заболевания должно способствовать раннему выявлению ТТП, обеспечению адекватности назначаемого лечения.

## 1. ПАТОГЕНЕЗ ТТП

Основу болезни составляет резкое повышение агрегации тромбоцитов с образованием тромбоцитарных (или гиалиновых) тромбов, состоящих из тромбоцитов и фактора фон Виллебранда (ФВБ), в мелких сосудах большинства органов.

В первую очередь поражаются головной мозг, почки и легкие. Потребление тромбоцитов приводит к развитию тромбоцитопении, сужение просвета сосудов вызывает микроангиопатическую гемолитическую анемию (происходит механическое разрушение эритроцитов), ишемию важнейших органов.

В последние два десятилетия был сделан ряд фундаментальных открытий, осуществивших прорыв в понимании механизма ТТП.

1982 год: *J.L. Moake* с коллегами<sup>16</sup> (США) в плазме 4 пациентов с рецидивирующей ТТП обнаружили “необычно большие” мультимеры ФВБ, по размеру они были подобны тем, которые секретируются мегакариоцитами и эндотелиальными клетками, а содержатся в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов и тельцах Weibel–Palade эндотелиальных клеток<sup>17</sup>.

Выдвинутая гипотеза объясняла наличие макромолекул ФВБ отсутствием у пациентов протеазы или дисульфидной редуктазы, которая их расщепляет. В качестве причины ТТП было предложено рассматривать макромолекулы ФВБ, вызывающие неконтролируемую агрегацию тромбоцитов, тромбозы.

1996 год: *H.–M. Tsai* (Нью-Йорк, США) и *M. Furlan, R. Robles, B. Lämmle*<sup>18</sup> (Берн, Швейцария) опубликовали в одном номере журнала “*Blood*” результаты своих исследований. Независимо друг от друга ими было установлено, что у больных ТТП есть дефицит металлопротеазы, уменьшающей размеры мультимеров ФВБ посредством их расщепления.

Впоследствии (2001 г.<sup>19</sup>) она была очищена и идентифицирована как ADAMTS–13 (**A** **D**isintegrin **A**nd **M**etalloprotease with **T**hrombo**S**pondin type 1 motif).

1998 год: *H.–M. Tsai, E.Ch.-Y. Lian* (США) и *M. Furlan, R. Robles, M. Galbucera* с коллегами (Швейцария) сообщили в своих статьях, опубликованных в одном номере журнала “*The New England Journal of Medicine*”, об обнаружении у взрослых пациентов с приобретённой ТТП аутоантител класса IgG, ингибирующих активность металлопротеазы<sup>20</sup>.

Снижение активности ADAMTS–13 выявлено при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС–синдром), при циррозе печени, уремии, острых воспалительных заболеваниях, в послеоперационном периоде. Но во всех перечисленных случаях уровень

активности ADAMTS–13  $> 10\%$ <sup>21</sup> (в зависимости от метода оценки норма – 50–178%<sup>22</sup>, подробнее о методах см.<sup>23</sup>).

Крайне низкое значение этого показателя ( $< 5\%$ ) специфично для ТТП<sup>24</sup>, у большинства больных из этой группы определяются антитела к ADAMTS–13. Частота ТТП с тяжёлым дефицитом фермента – 1,74 в год/млн. населения<sup>25</sup>. В то же время активность ADAMTS–13  $\geq 5\%$  не исключает ТТП.

## 2. КЛИНИКА ТТП

Сложность диагностики болезни Мошковица объясняется отсутствием у пациентов специфических клинических симптомов, заболевание развивается, как правило, внезапно на фоне полного здоровья. Часто возникает продрома, напоминающая вирусную, простудоподобную болезнь, затем развивается развёрнутая клиника.

*E.L. Amorosi* и *J.E. Ultmann* выявили характерную для ТТП

**классическую пентаду**<sup>26</sup>, её элементы:

### 1. Тромбоцитопения (часто тяжелая):

- количество тромбоцитов  $< 30 \times 10^9/\text{л}$  – у большинства пациентов (ср. –  $18 \times 10^9/\text{л}$ );
- геморрагический синдром (геморрагии на коже (петехии), носовые, дёсенные и, реже, желудочно-кишечные кровотечения, меноррагии, субарахноидальные кровоизлияния, обильное кровохаркание);

### 2. Микроангиопатическая гемолитическая анемия:

- снижение гемоглобина (40–80 г/л);
- ретикулоцитоз;
- шистоциты (фрагментированные эритроциты) в мазке крови ( $> 1\%$  от общего количества эритроцитов)<sup>27</sup>;
- гипербилирубинемия (за счет непрямой фракции);
- отрицательный прямой антиглобулиновый тест (отрицательная проба Кумбса);
- повышение уровня лактата дегидрогеназы (ЛДГ отражает как степень гемолиза, так и ишемию тканей);

### 3. Неврологические нарушения:

- нарушение сознания вплоть до комы (наиболее часто);
- головная боль, судороги;
- фокальные нарушения (менее характерны (гемиплегия, нарушение зрения, афазия, парезы));

#### 4. Поражение почек:

- микрогематурия (наиболее характерна);
- протеинурия (наиболее характерна);
- цилиндрурия;
- повышение креатинина (около половины больных);
- острая почечная недостаточность (менее характерна);
- нефротический синдром (очень редко);

**5. Лихорадка** (чаще – неправильной формы, нехарактерна очень высокая температура с потрясающими ознобами).

При ТТП у значительной части пациентов (35%) возникает абдоминальный синдром (сильные боли в животе, тошнота, рвота), обусловленный абдоминальной ишемией<sup>28</sup>.

Редкой манифестацией ТТП может быть: панкреатит, гепатит, рабдомиолиз, острый респираторный дистресс-синдром, инфаркт миокарда, неокклюзивная мезентериальная ишемия, периферический ишемический синдром, гангрена кожи.

**При осмотре больного** могут выявляться: бледность кожи и слизистых, пурпура, желтуха, увеличение селезёнки (редко), артериальная гипертензия (редко).

#### Лабораторные исследования:

- количество лейкоцитов нормальное или незначительно увеличено;
- протромбиновое время и активированное парциальное тромбoplastиновое время (АПТВ) обычно в норме или незначительно увеличено;
- на поздних стадиях может присоединяться ДВС–синдром<sup>29</sup>.

**Шистоциты (фрагментированные эритроциты).** – Форма выявляемых в мазке крови шистоцитов разнообразна. Обломки эритроцитов могут иметь вид: полудиска с двумя – тремя острыми выступами (шлемообразный), треугольника, маленького неправильной формы фрагмента<sup>30</sup>. Шистоциты при ТТП составляют в среднем 8,35% от общего количества эритроцитов (1–18,4%), норма: 0,05–0,08% (0–0,27%)<sup>31</sup>. В течение первых двух дней в крови больных ТТП увеличения количества шистоцитов может не быть<sup>32</sup>.

При компьютерной томографии головы могут быть обнаружены интракраниальные кровоизлияния, инфаркты.



### 3. ДИАГНОСТИКА ТТП

Пока не существует доступных тестов для диагностики ТТП. С целью раннего выявления пациентов с ТТП в практику были введены

**! первичные диагностические критерии<sup>33</sup>,  
сочетание которых (диада),  
при условии отсутствия других  
клинически установленных причин заболевания,  
считается достаточным основанием  
для диагноза ТТП.**

#### **ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ДИАДА:**

1. Тромбоцитопения;
2. Микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия (МАГА).

Определение минимально достаточных для диагностики ТТП признаков болезни:

во-первых, обусловило рост количества выявленных больных (частота возникновения классической пентады: 34–77%<sup>34</sup>);

во-вторых, сместило начало терапии на первые дни заболевания;

в-третьих, изменило клинику болезни.

**Снижение частоты развития трёх** (неврологические симптомы, поражение почек, лихорадка) **элементов пентады** (табл. 1), отмечаемое в последние годы, является результатом пересмотра признаков, необходимых для обоснования диагноза ТТП: ускорилась диагностика, сократился период от возникновения заболевания до начала терапии. О влиянии оперативности диагностики и, как следствие, быстрого начатого лечения на предотвращение “разворачивания пентады” свидетельствуют результаты исторического анализа клиники заболевания. Раннее начало терапии, вероятно, предотвращает поражение так называемых органов-мишеней, которые страдают из-за отсутствия лечения в первые часы заболевания.

Таблица 1

## ИЗМЕНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРЕЗЕНТАЦИИ ТТП (исторический анализ)

ИССЛЕДОВАТЕЛИ	Amorosi Ulmann <sup>1</sup>	Ridolfi, Bell <sup>2</sup>	Rock с соавт. <sup>3</sup>	George <sup>4</sup> (ТТП-ГУС)	Dervenoulas с соавт. <sup>5</sup>	Suvajdžić- Vuković с соавт. <sup>6</sup>	George <sup>7</sup> (ТТП- ГУС)
Год публикации	1966	1981	1991	1999	2000	2004	2004
Количество больных	271	258	102	160	48	36	22 <sup>Г</sup>
Средний период от начала болезни до постановки диагноза и начала лечения, дни	-	-	-	-	-	8,5	6
<b>КЛАССИЧЕСКАЯ ПЕНТАДА</b>							
Тромбоцитопения, %	96 <sup>а</sup>	98	100	100	100	100	100
МАГА, %	96	96	100	100	100	100	100
Неврологические симптомы, %	92	84	63	73	73	81,6	59
Поражение почек, %	88 <sup>б</sup>	96 <sup>б</sup> /76 <sup>б</sup>	59 <sup>б</sup>	93 <sup>б</sup> /73 <sup>б</sup>	46	75,0	41 <sup>б</sup>
Лихорадка, %	98	59	24	46	46	58,3	-
<b>ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ</b>							
Абдоминальные симптомы, %	34	25	-	34	-	-	27
Слабость, %	25	24	-	60	-	-	18

<sup>а</sup> – данные о тромбоцитах были не у всех больных, <sup>б</sup> – почечная симптоматика, <sup>в</sup> – повышение уровня креатинина; <sup>Г</sup> – уровень активности ADAMTS-13 <5% – у всех пациентов; ожирение – 55%.

<sup>1</sup> George J.N. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - Hemolytic Uremic Syndrome Newsletter. TTP-HUS 1999; N.5 (August).

<http://moon.ouhsc.edu/jgeorge/TTPNEWS5.htm>

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Там же.

<sup>4</sup> Там же.

<sup>5</sup> Dervenoulas J. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS): treatment outcome, relapses, prognostic factors. A single-center experience of 48 cases. Ann. Hematol. 2000; 79: 66-72.

<sup>6</sup> Suvajdžić-Vuković N. et al. The successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine: a case report. Haema 2005; 8(2): 300-303.

<sup>7</sup> George J.N. Clinical course and long-term outcomes of thrombotic thrombocytopenic purpura/ in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology 2004: 407-423.

Некоторые авторы считают, что диагноз ТТП может быть определен при наличии тромбоцитопении + МАГА в сочетании с повышенным уровнем ЛДГ в сыворотке крови<sup>35</sup>.

Несмотря на то, что в отечественных руководствах<sup>36</sup> имеются подробные характеристики болезни, в периодических изданиях описываются лишь единичные случаи болезни, касающиеся в основном диагностики, базирующейся на данных аутопсии. Можно сделать вывод о плохой информированности врачей о клинико-лабораторных симптомах и специфике диагностики ТТП.

**! В каждом случае впервые обнаруженной тромбоцитопении надо ставить вопрос об исключении ТТП, (следует выявлять гемолиз).**

**Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП).** – Геморрагический синдром при ИТП сходен с таковым при ТТП, так как в обоих случаях обусловлен тромбоцитопенией. В миелограмме наблюдается увеличение числа мегакариоцитов.

**! Ошибки при трактовке клинических признаков ТТП в пользу диагноза ИТП:**

- анемия с увеличением количества ретикулоцитов в крови и эритрокариоцитов в миелограмме, вызванная гемолизом, может быть ошибочно объяснена как следствие носового, маточного или желудочно-кишечного кровотечения;
- наличие фрагментированных эритроцитов (шистоцитов) в мазке крови врачи-лаборанты, как правило, не описывают;
- в качестве причины микрогематурии может рассматриваться тромбоцитопения;
- внезапно развившееся поражение центральной нервной системы (ЦНС) может расцениваться как кровоизлияние в головной мозг.

Проводимая терапия глюкокортикостероидами в такой ситуации, как правило, неэффективна.

## **4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

### **4.1. ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ + ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ**

Современная диагностика ТТП, базирующаяся на двух критериях, требует **исключения заболеваний**, при которых могут быть **гемолитическая анемия и тромбоцитопения**.

**Мегалобластная анемия (МА).** – При первом обследовании пациента с МА **может выявляться:** анемия с признаками гемолиза и шистоцитами, тромбоцитопения, увеличение ЛДГ, билирубина, ментальные нарушения. При этой анемии **редко бывает геморрагический синдром. Характерны** панцитопения, макроцитоз и гиперхромия эритроцитов. **Диагностика МА:** определение содержания витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сыворотке или обнаружение мегалобластного кроветворения в миелограмме снимает все вопросы. Но нельзя забывать о том, что при ТТП тоже могут быть признаки дефицита фолиевой кислоты, вызванные гемолизом.

**Синдром Эванса.** – Сочетание аутоиммунной тромбоцитопении и аутоиммунной гемолитической анемии, особенно при ложноотрицательной пробе Кумбса может затруднить диагностику этого заболевания. **Характерно** отсутствие шистоцитов. Прямой антиглобуллиновый тест выявляет антиэритроцитарные антитела.

**Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ).** – Болезнь проявляется тромбоцитопенией, внутрисосудистым гемолизом и тромбозами (*мы наблюдали больную, у которой в дебюте ПНГ после внутривенной урографии развилась олигурическая острая почечная недостаточность (ОПН), по поводу которой пациентка лечилась в отделении гемодиализа с диагнозом гемолитико-уремический синдром*). **При ПНГ:** шистоцитов нет; анемия и тромбоцитопения обычно сочетаются с лейкопенией. Гистологическое исследование костного мозга, как правило, выявляет снижение клеточности. **Диагноз ПНГ подтверждают:** сахарозная проба, проба Хема, обнаруженное при иммунофенотипировании снижение или отсутствие экспрессии CD55 и CD59 на эритроцитах.

**Септицемия** (вызванная бактериями (В-стрептококк, менингококк), вирусами (цитомегаловирус), грибами (диссеминированный аспергиллёз), риккетсией (пятнистая лихорадка Скалистых гор)). – Может проявляться

(особенно при возникновении ДВС–синдрома) тромбоцитопенией, в том числе, и с геморрагическим синдромом, гемолизом, с наличием шистоцитов и полиорганной недостаточностью. **Для уточнения диагноза необходимы:** посевы крови, рентгенография легких, проба на прекальцитонин. В некоторых случаях трудно или невозможно разграничить эти заболевания, в такой ситуации, целесообразно начинать одновременно ПЗ и антибиотикотерапию.

**Диффузные болезни соединительной ткани (ДБСТ)** могут давать клинику, сходную с ТТП: тромбоцитопения, гемолиз, иногда – в сочетании с лихорадкой, поражением ЦНС и почек. В первую очередь это касается системной красной волчанки (СКВ). **Для СКВ характерны:** Кумбс–позитивная гемолитическая анемия, LE–клетки, антинуклеарные антитела. При ДБСТ может возникать и вторичная ТТП.

**! Во всех случаях неиммунного гемолиза надо ставить вопрос об исключении МАГА, следует проводить подсчёт шистоцитов.**

#### **4.2. ШИСТОЦИТОЗ**

Превышение нормального уровня количества шистоцитов может быть при различной патологии<sup>37</sup>:

- **механическая гемолитическая анемия** (заболевания сердечно-сосудистой системы: изменённые/протезированные клапаны сердца, аортальный стеноз, артерио-венозная фистула);

- **сосудистые аномалии** (гемангиомы, гемангиосаркомы, плексиформные сосуды в лёгких при лёгочной гипертензии и в печени при циррозах);

- **внутренние аномалии эритроцитов, определяющие их склонность к фрагментации** (наследственный пиропойкилоцитоз, гемоглобинопатия H, врождённая дизэритропоэтическая анемия, мегалобластная анемия);

- **маршевая гемоглобинурия;**

- **тромботические микроангиопатии** (ГУС, ДВС–синдром, злокачественная артериальная гипертензия, катастрофический антифос-

фолипидный синдром (КАФС), а также возникающие во время беременности преэклампсия (ПЭ), HELLP–синдром, острая жировая дистрофия печени).

В последнее время появились аппараты, осуществляющие подсчёт шистоцитов. Но, несмотря на новейшее оборудование, для того, чтобы клиницист мог своевременно поставить “трудный диагноз”, необходим квалифицированный эксперт-лаборант.

Некоторые исследователи придают шистоцитам большое значение в дифференциальной диагностике **тромботических микроангиопатий** (ТМА). Утверждается, что достаточным аргументом в пользу ТТП является доля шистоцитов, значительно превышающая 1% от общего количества эритроцитов<sup>38</sup>. *Хотя в нашей практике был случай ГУС в сочетании с ВИЧ–инфекцией, когда в мазке крови больной врач-лаборант выявил 40% шистоцитов.*

### **4.3. ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИПАТИЯ** **(ТМА = МАГА + ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ)**

1952 год: *W. Symmers* ввёл термины “тромботическая микроангиопатическая гемолитическая анемия” или “тромботическая микроангиопатия”. ТМА – клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, МАГА, микроваскулярным тромбозом концевых артериол и капилляров, множественной дисфункцией органов. Патологически ТМА определяется как уплотнение сосудистой стенки с набуханием или отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны, отложением гиалиновых депозитов в субэндотелиальном пространстве, внутрисосудистые тромботические тромбы и окклюзия сосудов<sup>39</sup>.

### **ТМА-ассоциированные синдромы**

ТТП входит в группу так называемых ТМА–ассоциированных синдромов<sup>40</sup>, обязательными элементами которых являются **МАГА и тромбоцитопения**. Дифференциальная диагностика ТТП с другими ТМА–ассоциированными синдромами чрезвычайно сложна. Особенностью заболеваний этой группы является наличие главного органа-мишени: ТТП – поражение центральной нервной системы, ГУС – поражение почек, HELLP–синдром – поражение печени.

**Гемолитико–уремический синдром.** – Синдром впервые выявлен *C.E. von Gasser* с соавторами (Швейцария, 1955 г.) у детей с синдромом в виде кровавой диареи, с тромбоцитопенией, МАГА и ОПН. Ус-

тановлена связь синдрома с *Escherichia coli* 0157:H7 (*M.A. Karmali* с коллегами, 1983 г.). Значительно реже заболевание диагностируется у взрослых пациентов. ГУС может развиваться вслед за диареей ( $D^+$ ), но встречается и атипичная (“бездиарейная” ( $D^-$ )/ идиопатическая/ спорадическая/ первичная) форма с более плохим прогнозом.

ГУС **характеризуется** сочетанием ТМА (МАГА+тромбоцитопения) с ОПН. Болезнь иногда проявляется полиорганной патологией, включая неврологические осложнения, поражение печени и сердца. Клинические симптомы ГУС, особенно при поражении нервной системы, мало отличаются от ТТП, их дифференциация сложна.

Некоторые специалисты рассматривают ТТП и ГУС как одно заболевание – ТТП–ГУС<sup>41</sup> (вероятная частота ТТП–ГУС: в США – 6,5 в год/млн. жителей, в Великобритании – 2,2<sup>42</sup>). В то время как при “классическом” ГУС активность фермента ADAMTS–13 нормальная (у 21 больного из 23 исследованных пациентов)<sup>43</sup>.

**ДВС–синдром.** – При ДВС–синдроме могут быть выраженная тромбоцитопения, гемолиз с наличием шистоцитов, полиорганная недостаточность. **Дифференциальная диагностика** проводится на основании данных коагулограммы. Но дифференциация возможна не всегда, так как при ТТП может развиваться вторичный ДВС-синдром (*мы наблюдали больную с рецидивом ТТП, у которой были лабораторные признаки ДВС – синдрома: положительные тесты паракоагуляции, выраженное снижение фибриногена и протромбинового индекса*).

**Злокачественная артериальная гипертензия.** – **Характеризуется** фибриноидным некрозом артериол, тяжёлым сосудистым поражением. **Клинические проявления:** тяжёлая гипертензия (артериальное давление (АД)  $\geq 200/140$  мм рт. ст.), энцефалопатия, застойная сердечная недостаточность, ОПН, отёк диска зрительного нерва. Злокачественная артериальная гипертензия может быть причиной МАГА и тромбоцитопении, наличие у таких больных четырёх элементов пентады ТТП (МАГА, тромбоцитопения, неврологические нарушения, поражение почек) осложняет диагностику. ТМА может развиваться и при более низком АД, и без отёка диска зрительного нерва<sup>44</sup>. После нормализации АД происходит восстановление тромбоцитов и прекращение гемолиза. **Частота возникновения:** 1% пациентов с гипертензией<sup>45</sup>

**Катастрофический антифосфолипидный синдром.** – КАФС впервые выделен *R.A. Asherson* (ЮАР, 1992 г.). Ряд авторов пред-

лагает рассматривать КАФС как ТМА с антифосфолипидными антителами.

**Диагностические критерии КАФС:**

- вовлечение, по крайней мере, трёх органов/систем/тканей;
- манифестация одномоментно или в течение недели;
- гистологическое выявление окклюзии мелких сосудов, по крайней мере, в одном органе/ткани;
- лабораторное подтверждение наличия антифосфолипидных антител<sup>46</sup>.

**Характерно:** поражение почек (78%), сердца (66%), лёгких (56%), ЦНС (50%), кожи (50%), тромботические манифестации, включающие эмболию лёгочной артерии и глубокий венозный тромбоз, ДВС-синдром (25%)<sup>47</sup>. Микроваскулярная манифестация: почечная ТМА, респираторный дистресс-синдром, церебральные микротромбы и микроинфаркты, микротромбы в миокарде. Летальность очень высока – 50%<sup>48</sup>, при лечении плазмозаменами (ПЗ) восстанавливается 73% пациентов<sup>49</sup>. ПЗ при возникновении ТМА при КАФС является терапией первой линии<sup>50</sup>. В некоторых случаях КАФС практически неотличим от ТТП. **Частота возникновения:** 1% пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС)<sup>51</sup>.

## **Диагноз ТМА при беременности**

Диагностика ТМА при беременности осложняется возможностью развития при ПЭ и HELLP–синдроме ТТП-подобной симптоматики.

**Преэклампсия.** – **Характеризуется** артериальной гипертензией и протеинурией (>0,3 г в сутки) после 20<sup>-ой</sup> недели. До 50% пациенток с ПЭ имеют тромбоцитопению, тяжесть которой обычно пропорциональна тяжести болезни. Тромбоцитопения может предшествовать другим проявлениям болезни. При ПЭ у большинства женщин возникают периферические отёки. **Частота возникновения:** 4% беременных.

**HELLP–синдром.** – *L.Weinstein* (США, 1982 г.) ввёл название (hemolysis (H – гемолиз), elevated liver enzymes (EL – увеличение печёночных ферментов), low platelet count (LP – низкое количество тромбоцитов)) и сформулировал **диагностические критерии HELLP–синдрома:**

- МАГА;
- АСТ (аспартат аминотрансфераза) > 70 ед./л;
- тромбоцитопения < 100 x10<sup>9</sup>/л.



Тромбоцитопения и нарушение печёночной функции могут возникать без существенной артериальной гипертензии и протеинурии. **Клинические проявления:** тошнота, слабость, боли в эпигастрии или правом подреберье, отёки. HELLP–синдром может осложняться: ДВС–синдромом (21%), отслойкой плаценты (16%), ОПН (8%), отёком лёгких (6%)<sup>52</sup>. **Время возникновения:** в основном между 27<sup>-ой</sup> и 36<sup>-ой</sup> неделями, раньше этого срока – 10% случаев; может развиваться и после родов – 20% (в течение 48 часов; описывают развитие и через 6 дней)<sup>53</sup>. **Частота возникновения:** 10% женщин с тяжёлой ПЭ<sup>54</sup>.

HELLP–синдром характеризуется более высоким уровнем материнской и детской смертности, чем при ПЭ. Как правило, проявления болезни устраняются в течение нескольких дней после родов, хотя у некоторых пациенток количество тромбоцитов продолжает снижаться в последующие двое суток. Срочное родоразрешение при HELLP–синдроме и ПЭ улучшает состояние пациенток<sup>55</sup>.

**Послеродовой ГУС.** – Типичное течение: подострое с олигурической почечной недостаточностью. **Время возникновения:** в течение 10 недель после родов. Имеются описания развития ГУС во время беременности, все случаи были связаны с *E. coli*. Плохой прогноз. У больных, достигших ремиссии, часто развивается хроническая почечная недостаточность.

**ДБСТ.** – ТМА при беременности может быть связана с АФС и СКВ. Почечные проявления СКВ могут имитировать ГУС и ПЭ. Правильному диагнозу у таких больных могут помочь указания на артралгии и кожные проявления. АФС предрасполагает к ПЭ. Антифосфолипидные антитела могут появляться при развитии ТТП и ГУС у беременных.

**Острая жировая дистрофия печени.** – Редкое (1 случай/5–10 тыс. беременностей<sup>56</sup>), потенциально фатальное заболевание, развивающееся в третьем триместре беременности. **Клинические проявления:** печёночная недостаточность (преобладает в клинической картине), слабость, тошнота, боль в эпигастрии и правом верхнем квадранте, одышка. **Характерны:** гипогликемия (часто тяжелая), существенное снижение фибриногена и антитромбина III. ДВС–синдром развивается у 75% больных<sup>57</sup>. Гемолиз не является характерной чертой, хотя ПЭ может быть у половины пациенток. Тяжесть МАГА и тромбоцитопнии (если возникают) значительно меньше, чем при HELLP–синдроме, ТТП или ГУС. Ди-

агноз обычно ставится на основании клинических данных (может быть подтверждён при биопсии печени).

**ДВС–синдром** не должен быть забыт при проведении дифференциальной диагностики в случае возникновения лихорадки, МАГА, тромбоцитопении и почечной недостаточности в период беременности.

**Клинические черты, предполагающие диагноз ТТП и решение о плазмазамене при беременности/после родов<sup>58</sup>:**

**Гематологические изменения:**

Тяжёлая тромбоцитопения и МАГА, нарастающие в течение более трёх дней после родов  
Нормальные параметры коагуляции/  
разрешение ДВС-синдрома

**Неврологические нарушения:**

Тяжёлые нарушения сознания  
Фокальные нарушения  
Судороги, не связанные с тяжёлой гипертензией/  
сохраняющиеся более трёх дней после родов

**Почечная патология:**

Олигурическая ОПН

**Системные нарушения:**

Разрешившаяся гипертензия с сохранением гематологических изменений  
Рост ЛДГ в сочетании с восстановлением печёночных тестов (АЛТ, АСТ)

Если эти нарушения вызваны тяжёлыми ПЭ/эклампсией/HELLP–синдромом, они могут пройти спонтанно после родов при наблюдении и поддерживающей терапии. Однако, при предполагаемом диагнозе ТТП перечисленные клинические черты свидетельствуют о прогрессировании болезни и являются основанием для проведения ПЗ. Тромбоцитопения + МАГА, связанные с ПЭ/HELLP, могут быть тяжёлыми и появиться после родов; судороги, определяющие эклампсию, также впервые могут появляться после родов. Эти синдромы должны пройти в течение нескольких дней после родов, хотя описываются случаи более длительного течения<sup>59</sup>.

Решение о плазмазамене основано на оценке шанса самостоятельного восстановления против риска прогрессирования по-

лиорганной недостаточности и смерти. Если женщина не остро больна, наблюдение в течение нескольких дней может дать время для спонтанного восстановления, женщины с более острой и тяжелой полиорганной недостаточностью требуют быстрой плазмозамены<sup>60</sup>.

### **Исследования, рекомендуемые при ТМА у беременных<sup>61</sup>:**

- общий анализ крови, **с обязательным подсчётом:**
  - √ тромбоцитов,
  - √ ретикулоцитов,
  - √ шистоцитов;
- уровень ЛДГ;
- проба Кумбса (прямой антиглобулиновый тест);
- креатинин и электролиты;
- печёночные тесты (билирубин, трансаминазы);
- коагулограмма;
- общий анализ мочи;
- антинуклеарные антитела;
- волчаночный антикоагулянт;
- антикардиолипиновые антитела.

## **5. КЛАССИФИКАЦИЯ ТТП**

**1.Наследственная ТТП (синдром Upshaw-Schulman)** встречается редко, наследуется по рецессивному механизму, вызывается мутациями гена *ADAMTS-13*, приводящими к дефициту фермента. Болезнь чаще проявляется в детстве, но иногда обнаруживается во взрослом возрасте. Интервалы хронической рецидивирующей ТТП - около 3 недель<sup>62</sup>. *Описаны два брата с наследственной формой ТТП, проявившейся после 35 лет*<sup>63</sup>. Появление признаков заболевания иногда фиксируется после хирургической операции, на фоне инфекции.

### **2.Приобретённые ТТП:**

**2.1. Идиопатическая ТТП.** – Некоторые авторы подразделяют идиопатическую ТТП на *острую* и *рецидивирующую*.

**2.1.1. Острая идиопатическая ТТП** (как правило, фульминантная и часто, к сожалению, фатальная);

**2.1.2. Рецидивирующая идиопатическая ТТП.** – Для ТТП более характерно однократное рецидивирование, хотя могут возникать и множественные рецидивы с нерегулярными интервалами. Большинство рецидивов фиксируется в течение года, но описаны случаи возврата болезни и через 10 лет после первого эпизода заболевания<sup>64</sup>. **Частота рецидива** у пациентов, достигших ремиссии, – 11%–36%<sup>65</sup>. В группе больных с тяжёлым дефицитом ADAMTS-13 частота рецидива достигает 50%<sup>66</sup>.

Фактором, влияющим на развитие рецидива ТТП, некоторые авторы считают беременность. *Частота рецидива ТТП при последующей беременности по одним данным – 73% (36 человек из 49 (70 беременностей)); по другим – 26% (5 женщин из 19 (30 беременностей))*<sup>67</sup>.

**Индикатор для ранней диагностики рецидива.** *Есть описание рецидива у двух больных, проявившегося симптомами инсульта без сочетания с тромбоцитопенией и МАГА. Уровень активности ADAMTS-13 в плазме был существенно снижен. Пациенты ответили на лечение плазмазаменой*<sup>68</sup>. Вероятно, мониторинг уровня активности ADAMTS-13 можно использовать для ранней диагностики рецидива при возникновении симптомов острого церебрального поражения у больных, перенёсших эпизод ТТП.

## **2.2. Вторичные ТТП<sup>69</sup>:**

**2.2.1. ТТП, связанная с беременностью,** возникает в до- и послеродовой период. Доля таких больных среди пациентов с ТТП от 12 до 25%<sup>70</sup>. Около половины случаев наблюдается в сроке до 24 недель, 10–15% – в ранний послеродовой период<sup>71</sup>.

**2.2.2. ТТП, сопряжённая с аутоиммунными болезнями** (СКВ<sup>72</sup>, АФС<sup>73</sup>, болезнь Шегрена<sup>74</sup>, ревматоидный артрит, склеродермия<sup>75</sup>, узелковый периартериит): эпизоды ТТП чаще развиваются на фоне течения системного заболевания, но иногда могут предшествовать установлению диагноза.

**2.2.3. ТТП, развившаяся после приёма лекарственных препаратов** (антибиотики, тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрель), хинин, хинидин, оральные контрацептивы, сульфаниламиды, цитостатики (блеомицин, citarabin, митомицин, гемцитабин), иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус))<sup>76</sup> может быть **двух типов**.

**2.2.3.1. Острая иммуноопосредованная лекарственная ТТП** (тиклопидин, клопидогрель, возможно, хинин), тяжёлый дефицит ADAMTS-13 вызван появлением аутоантител.

2.2.3.1.1. Тиклопидин–ассоциированная ТТП. *Продолжительность приёма препарата*: < двух недель – 21%, < месяца – 95%<sup>77</sup>. *Частота возникновения тиклопидин–ассоциированной ТТП* (оценить сложно, данные противоречивы): 1 случай/1600–5000 лиц, принимающих препарат<sup>78</sup>.

2.2.3.1.2. Клопидогрель–ассоциированная ТТП. *Продолжительность приёма препарата*:  $\leq$  2 недели - 65% осложнений<sup>79</sup>, описан случай развития ТТП–ГУС после приёма 300 мг препарата<sup>80</sup>. *Частота клопидогрель–ассоциированной ТТП* нуждается в уточнении: 1 случай/ 8500–26000 лиц, принимающих препарат<sup>81</sup>. *Клиническая характеристика* (37 человек, > 60 лет – 52,8%): неврологические симптомы – 47,4%; почечная дисфункция – 28,8%; лихорадка – 26,3%. Рецидивы в течение года с момента первого эпизода зафиксированы у 3 человек<sup>82</sup>.

2.2.3.1.3. Хинин-ассоциированная ТТП<sup>83</sup>. Вероятная причина хинин-ассоциированной ТТП – появление “лекарствозависимых” антител. В Регистре ТТП-ГУС Оклахомы - 17 пациенток с ТТП, развившейся после приёма хинина по поводу судорог ног. *Клиническая характеристика*: поражение почек (ОПН) – 94,1% (16/17); неврологические симптомы – 70,6% (12/17); лихорадка – 52,9% (9/17). Хроническая почечная недостаточность возникла у 57% ответивших на терапию больных (8/14).

2.2.3.2. Дозозависимая лекарственная ТТП (митомоцин, циклоспорин, такролимус, циклофосфан)<sup>84</sup>.

2.2.4. ТТП после трансплантации органов. – *Частота ТТП* после аутологичной трансплантации костного мозга (ТКМ): 0,13–7%; после аллогенной ТКМ (аллоТКМ): 4,8–14%; *время возникновения*: 13<sup>-ый</sup> – 319<sup>-ый</sup> день после ТКМ (медиана – 44<sup>-ый</sup> день)<sup>85</sup>.

*Факторы развития посттрансплантационной ТТП*: высокодозная химиотерапия; тотальное облучение тела; использование циклоспорина; цитомегаловирусная инфекция. Возможно, фактором риска является воздействие реакции “трансплантат против хозяина” на эндотелий. Факторами риска возникновения ТТП после аллоТКМ являются женский пол и неродственный донор<sup>86</sup>.

*Степень тяжести посттрансплантационной ТТП*<sup>87</sup> в зависимости от количества фрагментированных эритроцитов и уровня ЛДГ: 0 – шистоциты < 1,3%, ЛДГ – норма; I – шистоциты > 1,3%, ЛДГ – норма; II – шистоциты 1,3–4,8%, ЛДГ – выше нормы; III – шистоциты 4,9–9,6%, ЛДГ – выше нормы; IV – шистоциты  $\geq$  9,6%, ЛДГ – выше нормы.

При появлении клинических признаков ТТП после ТКМ фиксируется нормальный уровень активности ADAMTS–13 и повышенный – ФВБ,

который некоторые исследователи связывают с высвобождением большого количества ФВБ в результате поражения эндотелия<sup>88</sup>.

## 2.2.5. ТТП на фоне инфекции.

**2.2.5.1. ТТП, ассоциированная с токсином кишечной палочки:** инфекция, вызванная *E. coli* 0157:H7, чаще индуцирует ГУС, но некоторые случаи имеют типичные черты ТТП<sup>89</sup>.

**2.2.5.2. ВИЧ–ассоциированная ТТП:** частота ТМА (ТТП и ГУС) при ВИЧ–инфекции выше, чем в популяции<sup>90</sup>. В основном развивается в поздней стадии болезни, но может быть и первичным проявлением ВИЧ–инфекции.

Вызывается ли ТТП собственно ВИЧ или сочетанными с этой инфекцией цитомегаловирусом (при ВИЧ-ассоциированной ТМА инфицированность ЦМВ – 50%<sup>91</sup>), кишечной палочкой 0157:H7, вторичными опухолями – неизвестно.

**2.2.6. ТТП при онкологических заболеваниях:** вероятность возникновения ТТП при опухолях составляет 5%, половина всех случаев ТТП при онкологических заболеваниях развивается при аденокарциноме желудка<sup>92</sup>.

Исследователями из Оклахомы был проведён сравнительный анализ группы пациентов с идиопатической ТТП (133 человека) и группы ТТП, возникшей при онкологических заболеваниях (10 человек): женщины в первой группе составили 73%, во второй – 30% (p=0,008), первые симптомы – кашель, одышка – в первой группе 26%, во второй – 70% (p=0,007), продолжительность симптомов до диагноза в первой группе – 8 дней, во второй – 21 (p=0,005), ответ на ПЗ в первой группе – 10%, во второй – 82% (< 0,001), смерть в течение 30 дней в первой группе – 20%, во второй – 90% (p=0,001)<sup>93</sup>.

*Регистры Японии и Оклахомы, группа пациентов с ТТП-ГУС г. Сан-Франциско (Bay Area Mobile Apheresis Program, Калифорния, США<sup>94</sup>) дают возможность выявить соотношение форм и видов приобретённой ТТП, ТТП–ГУС (табл. 2).*

Таблица 2

### СООТНОШЕНИЕ ВИДОВ И ФОРМ ТТП (ТТП-ГУС)

Виды и формы ТТП, ТТП-ГУС	ТТП-ГУС Оклахома (176 человек)	ТТП-ГУС Сан-Франциско (137 человек)	ТТП Япония (213 человек)
Идиопатическая	43,75	40	50,70
Вторичная, в том числе:	56,25	60	49,30

Виды и формы ТТП, ТТП-ГУС	ТТП-ГУС Оклахома (176 человек)	ТТП-ГУС Сан-Франциско (137 человек)	ТТП Япония (213 человек)
связанная с беременностью	7,95	8	4,25
при аутоиммунных заболеваниях	14,77	18	20,19
лекарственная	14,77	7	3,76
после ТКМ	5,11	–	8,92
при злокачественных опухолях	4,55	9	9,85
ВИЧ-ассоциированная	2,27	6	–
ассоциированная с инфекцией	6,82 <sup>2</sup>	12	–
другие виды	–	–	2,35

<sup>1</sup> при васкулите, <sup>2</sup> *E.coli*

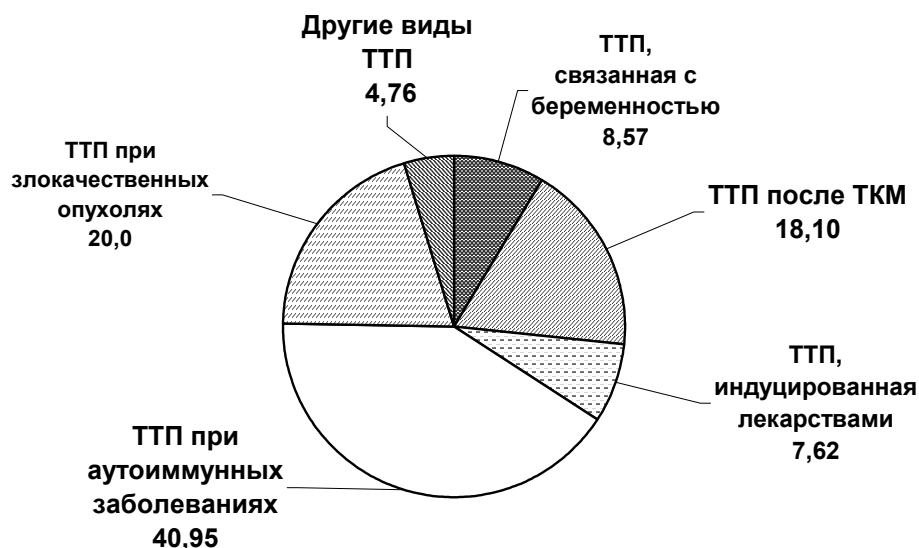
В Регистр ТТП–ГУС Оклахомы за период с 01.01.96 по 06.30.04 были включены 176 человек с диагнозом ТТП–ГУС (в этой группе пациентов ТТП и ГУС не дифференцируются). По данным Регистра в группе больных из 27 человек с уровнем активности ADAMTS–13 < 5 % были диагностированы следующие формы: идиопатическая – 24 человека (88,9%); связанная с беременностью – 2; на фоне ВИЧ – 1<sup>95</sup>. **Презентация болезни** (идиопатическая ТТП – 133 человека): слабость – 53%, кашель, одышка – 26%, лихорадка – 31%, абдоминальные боли – 35%, тошнота/рвота – 53%. Неврологическая симптоматика обнаружена у 76%<sup>96</sup>.

В Регистре ТТП/ГУС Японии<sup>97</sup> – 257 человек, ТТП и ГУС рассматриваются как разные болезни: пациентов с ТТП – 82,88% (213 человек), с ГУС – 17,12%.

Структура вторичной ТТП в Регистре ТТП/ГУС Японии проиллюстрирована диаграммой (рис. 1).

В регистр Юго-Восточной Англии (апрель 2003 г. – декабрь 2005 г.) вошли 156 человек (176 эпизодов) с ТТП. Структура 123 событий: идиопатическая – 56%, связанная с инфекцией – 11%, с беременностью – 6%, с ВИЧ – 7%, с аутоиммунными заболеваниями – 6%, врожденная – 5%. **Презентация болезни:** неврологическая патология – 39%, лихорадка – 15%, абдоминальные симптомы – 12%, поражение почек – 10%, кардиосимптомы – 7%, симптомы, связанные с низкими тромбоцитами – 17%, без симптомов – 2%<sup>98</sup>.

**Рис.1. Соотношение форм и видов вторичной ТТП  
(Регистр ТТП/ГУС Японии)**



## **6. ЛЕЧЕНИЕ ТТП**

В некоторых случаях, особенно при первичном осмотре, невозможно отличить ТТП от некоторых заболеваний (сепсис, злокачественная гипертензия), но, так как **лечение ТТП не может быть отсрочено**, начинать терапию плазмозаменами следует безотлагательно. Если не исключается инфекция, то необходимо проводить и антимикробную терапию, одновременно продолжая выполнять диагностические мероприятия. Если в последующем выявится другой диагноз, ПЗ следует прекратить и откорректировать терапию.

Диссеминированные опухоли могут имитировать ТТП, необходимо исключить онкологическую патологию, проводить биопсию костного мозга, особенно при неэффективности ПЗ и атипичных клинических проявлениях<sup>99</sup>.

*Примером реализации такого подхода может служить Регистр ТТП–ГУС Оклахомы (с 01.01.96 по 06.30.04 в него включены 206 человек), включающий пациентов, которым проводилась ПЗ по поводу предпола-*



гаемого диагноза ТТП–ГУС. Он учитывает не только больных с разными формами ТТП–ГУС (176 человек), но и пациентов с выявленными на фоне плазмазаменивающей терапии “альтернативными диагнозами”: сепсис – 18 человек, злокачественная артериальная гипертензия – 3 человека, полиорганная недостаточность – 9 человек<sup>100</sup>.

“Гипердиагностика” на современном этапе знаний об этой жизнеугрожающей болезни, вероятно, неизбежна. При подозрении на диагноз ТТП от врача требуются экстренные меры.

**! Главный принцип, которым должен руководствоваться врач при возникновении вопроса о вероятном диагнозе ТТП, – принцип “молниеносного реагирования”: терапию следует начинать незамедлительно.**

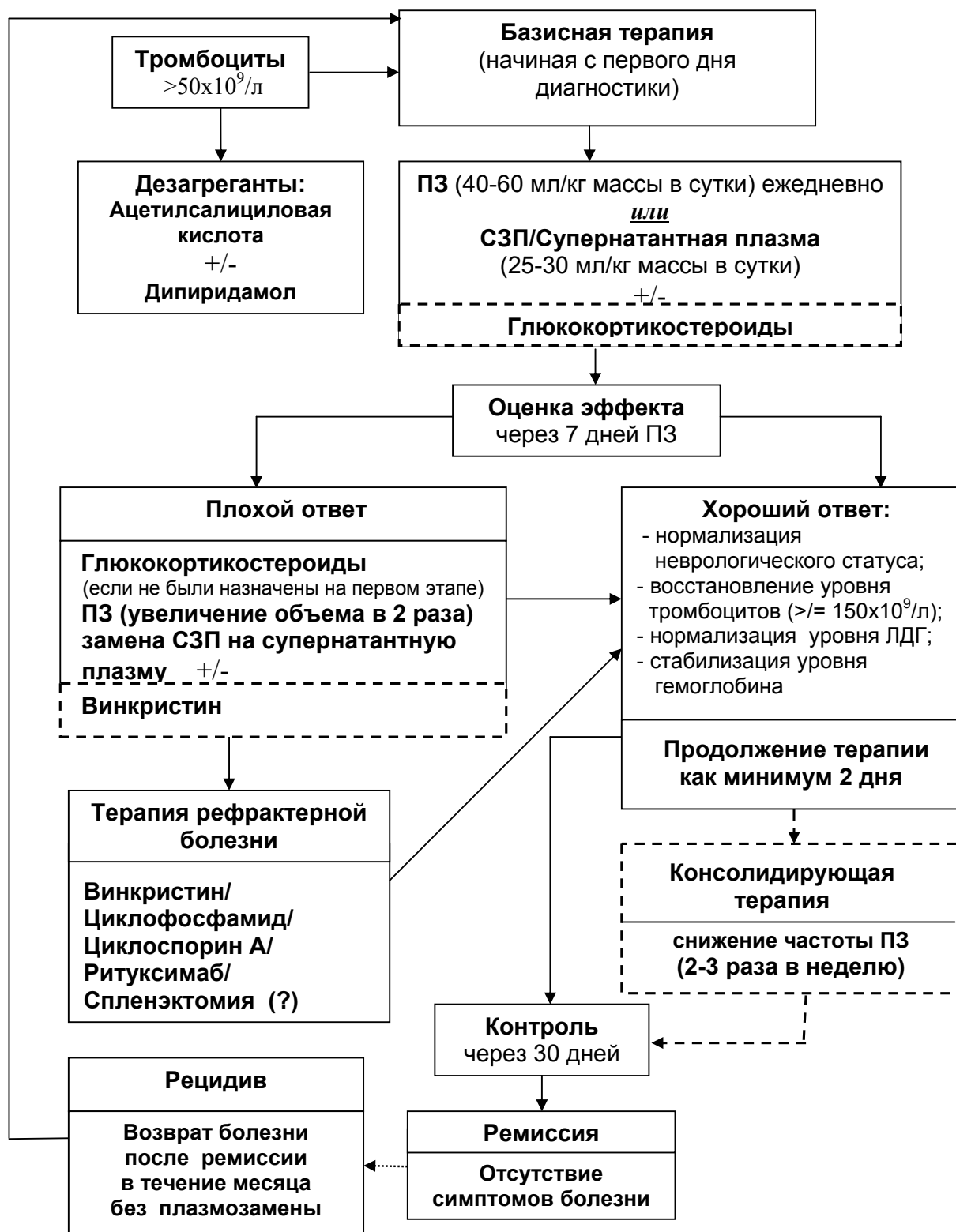
Рандомизированное исследование, проведённое *G.A. Rock* с коллегами (Канадская Группа Афереза), показало бóльшую эффективность ПЗ по сравнению с инфузиями свежезамороженной плазмы (СЗП): показатель выживаемости через 6 месяцев – 78,4% и 49,0%, соответственно ( $p = 0.002$ )<sup>101</sup>. При плазмаферезе удаляется ингибитор металлопротеазы, а при вливании СЗП или криосупернатантной плазмы этот фермент вводится в организм.

В основе алгоритма лечения приобретённой ТТП (рис. 2) – схема терапии, разработанная *J.N. George*<sup>102</sup>, учтены рекомендации *British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology*<sup>103</sup>. Элементы, включённые в отдельные режимы терапии ТТП, выделены пунктиром.

## **Базисная терапия ТТП**

- Начать лечение желательно в течение первых суток болезни;
- Терапия должна включать ПЗ: 40–60 мл/кг массы в сутки  
*Необходимый объём плазмы при весе пациента 60 кг составляет 2400–3600 мл в сутки*<sup>104</sup>.  
**или** (в случае невозможности немедленной ПЗ)
- Следует проводить инфузии больших доз СЗП (или криосупернатантной): 25–30 мл/кг массы в сутки

**Рисунок 2. Алгоритм терапии приобретённой ТТП**



*По эффективности данная терапия в большинстве случаев сопоставима с ПЗ, однако, около 30% больных нуждаются в переводе на ПЗ из-за перегрузки жидкостью<sup>105</sup>.*

Несмотря на то, что **не доказана необходимость применения глюкокортикостероидов и дезагрегантов при лечении ТТП**, многие режимы терапии рекомендуют использовать их наряду с ПЗ, включая тем самым в базисную терапию.

**Глюкокортикостероиды**, учитывая сведения о роли аутоантител в развитии болезни, применяются в качестве иммунодепрессантов. Некоторые режимы в дополнение к ПЗ с первого дня лечения ТТП предусматривают назначение глюкокортикостероидов (преднизолон (1 мг/кг массы)/метилпреднизолон (2 мг/кг массы в/в) или пульс-терапия (по 1 г в/в – 3 дня))<sup>106</sup>. Гормонотерапию продолжают до получения полного ответа, затем начинают медленное снижение дозы до отмены. Имеются данные о результативности монотерапии гормонами при лёгких формах ТТП<sup>107</sup>.

**Антитромбоцитарные агенты (дезагреганты):** низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–375 мг/сутки) назначаются, если количество тромбоцитов больше  $50 \times 10^9/\text{л}$ <sup>108</sup>, часто – в сочетании с дипиридамолом (400 мг в сутки)<sup>109</sup>.

## **Вспомогательная терапия**

**Трансфузии эритроцитов:** назначаются по клиническим показаниям.

**Трансфузии тромбоцитов:** обычно противопоказаны! Могут вызвать резкое ухудшение и гибель пациента. Проводятся лишь при угрожающих жизни кровотечениях.

**Фолиевая кислота:** по мнению ряда исследователей, препарат целесообразно назначать всем пациентам<sup>110</sup>.

**Гемодиализ:** часть больных с почечной недостаточностью нуждается в его проведении.

## **Оценка ответа на терапию**

Эффективность базисной терапии оценивают **через 7 дней лечения**. Количество тромбоцитов – наиболее важный параметр оценки результата терапии.

**Ответом на терапию** является:

- устранение неврологических симптомов,
- нормализация количества тромбоцитов ( $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ ),
- восстановление уровня ЛДГ,
- стабилизация уровня гемоглобина.

Считается целесообразным осуществлять ПЗ:

- **ежедневно до получения ответа на терапию**
- **затем – ещё в течение как минимум двух дней**<sup>111</sup>.

Нет клинических параметров, определяющих оптимальную продолжительность терапии.

**! После принятия решения о прекращении ПЗ следует особенно внимательно следить за динамикой тромбоцитов.**

После отмены ПЗ типично крайне быстрое обострение, проявляющееся падением тромбоцитов и требующее возобновления ежедневной плазмазаменивающей терапии (частота возврата болезни – 29–82%). Возможность отказа от ПЗ у каждого конкретного пациента определяется опытным путём<sup>112</sup>.

**Консолидирующая терапия.** – С целью предотвращения ухудшения состояния больного в некоторых клиниках после получения ответа проводится консолидирующая терапия – снижение частоты ПЗ до 2–3 раз в неделю<sup>113</sup>. Консолидация выполняется в течение 2–4 недель.

**Обострение:**

- нарастание тромбоцитопении, возникновение других симптомов болезни после получения ответа на терапию на фоне проведения ПЗ;
- возвращение тромбоцитопении после отмены ПЗ в течение месяца. Обострение требует интенсификации лечения.

**Рефрактерность к базисной терапии** (плохой ответ)<sup>114</sup>

после 7 дней лечения:

- персистирующая тромбоцитопения ( $< 150 \times 10^9/\text{л}$ ) *или*
- повышенный уровень ЛДГ<sup>115</sup>.

## **Лечение рефрактерной болезни**

Нет единой тактики лечения рефрактерных больных:

- при отсутствии эффекта от ПЗ целесообразно применение **криосупернатантной плазмы**;
- при угрожающем жизни состоянии необходимо **увеличить объём заменяемой плазмы в два раза**<sup>116</sup>;
- если до этого этапа лечения терапия не включала **глюкокортикостероиды**, после фиксации рефрактерности они назначаются<sup>117</sup>;
- в разных протоколах к ПЗ и глюкокортикостероидам добавляются различные препараты.

**Винкристин.** – При лечении рефрактерной к плазмозаменной терапии болезни используют винкристин:

- *режим I: 4 введения по 1 мг через 3 дня (1<sup>-ый</sup>, 4<sup>-ый</sup>, 7<sup>-ой</sup>, 10<sup>-ый</sup> дни)*<sup>118</sup>.
- *режим II: 0,02 мг/кг (1<sup>-ый</sup>, 5<sup>-ый</sup>, 9<sup>-ый</sup>, 13<sup>-ый</sup> дни).*
- *режим III: 2 мг – 1 раз в неделю*<sup>119</sup>.
- *режим IV: первый курс: 1<sup>-ый</sup> день – 2 мг, 4<sup>-ый</sup> и 7<sup>-ой</sup> дни – по 1 мг; через неделю проводят второй курс*<sup>120</sup>.

Ответ отмечается после первой недели терапии, иногда – уже через два дня после первой инъекции винкрестина.

**Циклофосфамид**<sup>121</sup>. – Ежедневное введение циклофосфамида (1,5 мг/кг массы) или пульс терапия (1 г/м<sup>2</sup>) дают эффект при тяжёлом течении, рефрактерном к ПЗ.

**Циклоспорин А**<sup>122</sup>. – Несмотря на увеличение риска возникновения посттрансплантационных ТМА при лечении циклоспорином, имеются сведения о его результативности при тяжёлой рефрактерности: *режим I – 5 мг/кг массы; режим II – 150 мг в сутки*. Клинический и гематологический ответ отмечается через 7–14 дней после начала приёма препарата, оптимальная продолжительность терапии не определена.

**Ритуксимаб**<sup>123</sup>. – Данные об успешном лечении ритуксимабом (1 раз в неделю – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в (от 2 до 8 введений)) получены **при тяжёлой рефрактерной/рецидивирующей ТТП** в малых группах больных.

В исследовании *A. Ahmad* с соавторами (ритуксимаб (375 мг/м<sup>2</sup> x 2–4 недели) был назначен в дополнение к плазмозамене (ПЗ), винкрестину, глюкокортикостероидам) ответ был получен у 3 из 4 пациентов (75%) с рефрактерной ТТП, продолжительность ответа у 2 пациентов – 13+ месяцев.

Третий пациент рецидивировал через 13 месяцев, была достигнута вторая ремиссия, продолжающаяся 6+ месяцев<sup>124</sup>.

В исследовании *P.S. Reddy* с соавторами в группе больных из 5 человек (2 мужчины, 3 женщины, медиана возраста 37 лет, 27-70) с рецидивирующей ТТП полный ответ был получен у 100% больных. Медиана времени от диагноза до терапии – 24 месяца (8–60). Терапия до ритуксимаба включала: ПЗ и глюкокортикостероиды у всех пациентов, спленэктомия – 4, винкристин – 3, аспирин – 3, азатиоприн – 2. Медиана количества ПЗ до терапии – 59 (21–158). Медиана времени ответа после первой инфузии ритуксимаба была 5 недель. Продолжительность ответа от 10 до 21 месяца<sup>125</sup>.

В системном обзоре *J.N. George* с соавторами обобщены сведения о результатах лечения 27 пациентов, ремиссия была зафиксирована у 25 человек (92,6%)<sup>126</sup>.

В системном обзоре *M. Franchini* с соавторами изучены данные литературы, опубликованной в 2002–2005 году<sup>127</sup>. Результаты лечения ритуксимабом 51 больного ТТП:

- клиническая ремиссия была достигнута у 48 человек (94%);
- количество инфузий препарата – 1–11;
- продолжительность наблюдения составила 1–36 месяцев. Зафиксирован ответ на четырёхнедельную терапию ритуксимабом, сопровождавшийся существенным повышением уровня активности ADAMTS–13 (18–75%) и исчезновением антител к ADAMTS–13, которое было отмечено у всех исследованных больных (11 человек: 6 пациентов с тяжёлой рефрактерной болезнью и 5 – с рецидивом ТТП). Клиническая ремиссия у всех пациентов с острым эпизодом ТТП была получена через 5–14 дней после четвёртой инфузии ритуксимаба<sup>128</sup>.

Некоторые исследователи предлагают рассматривать ритуксимаб в качестве препарата первой линии терапии при тяжёлой рефрактерности. Кроме того, во Франции начато многоцентровое исследование результативности ритуксимаба при острой рефрактерной болезни и как средства профилактики рецидива<sup>129</sup>.

### **Ремиссия:**

- устранение симптомов
- и
- прекращение проведения ПЗ в течение 30 дней<sup>130</sup>.

### **Лечение рецидива ТТП**

Лечение рецидива аналогично начальной терапии и в большинстве случаев успешно благодаря ускоренному процессу диагностики и оперативному

решению вопроса о проведении ПЗ. К сожалению, у некоторых пациентов отмечается многократное рецидивирование.

### **Профилактика рецидива**

С целью снижения риска рецидива применяется **спленэктомия**, роль которой в лечении ТТП до сих пор дискутируется. Существуют данные об эффективности спленэктомии<sup>131</sup> при рецидиве ТТП, кроме того, при рефрактерности к ПЗ.

При втором и последующих рецидивах наряду с ПЗ используются:

- **циклофосфамид** (1,5 мг/кг массы – 6–12 месяцев) с постепенной отменой в течение 6 месяцев<sup>132</sup>;
- **азатиоприн** (1,5 мг/кг массы – 6–12 месяцев)<sup>133</sup>.

### **Лечение наследственной ТТП**

Инфузии плазмы каждые 2–3 недели без ПЗ должны предотвращать возникновение рецидива<sup>134</sup>.

### **Лечение ТМА при беременности**

Терапия ПЭ – обычно поддерживающая с целью стабилизации перед родами. Роды – единственное эффективное лечение. При количестве тромбоцитов  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  показана тромбомасса (10 доз). При HELLP-синдроме роды также являются терапией выбора, как правило, полное восстановление происходит в течение 48 часов. Сохраняющаяся болезнь может быть основанием для проведения плазмафереза. При ДВС-синдроме – СЗП при необходимости. Без терапии ТТП имеет плохой прогноз для матери и ребёнка, успешное же лечение приводит к рождению здорового ребёнка. Лечение – плазмозамены, роды только в случае отсутствия эффекта от ПЗ. Послеродовой ГУС – целесообразен диализ, трансфузии по показаниям, польза ПЗ не определена.

**Поиск новых способов лечения ТТП.** – В США начато многоцентровое рандомизированное исследование эффективности **ритуксимаба** ( $375 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в еженедельно, 4 недели) в качестве препарата первой линии терапии в сочетании с ПЗ и преднизолоном (1 мг/кг массы)<sup>135</sup>.

Есть опыт получения ремиссии после терапии **винкристином** ( $1,4 \text{ мг}/\text{м}^2$ , 2 мг – максимальная доза) в сочетании с ПЗ в качестве первой линии терапии в группе из 12 человек (100%)<sup>136</sup>. Но подключение винкристина к базисной терапии (ПЗ) уже на первом этапе лечения **не является общепринятым!**

При рецидивирующей ТТП описаны случаи достижения ремиссии после проведения двух курсов циклофосфамид + адриамицин + винкристин + преднизолон (СНОР)<sup>137</sup>, а также после аутологичной трансплантации стволовых клеток крови<sup>138</sup>. Создан рекомбинантный человеческий ADAMTS-13, который даёт положительный эффект при добавлении к крови больного с врождённой формой ТТП, данные получены *in vitro*<sup>139</sup>.

Кардинальные изменения в понимании механизма заболевания, которые произошли в последние годы, подготовили, по мнению С. Balduini, почву для клинических исследований, направленных на обоснование более эффективной терапии ТТП, в Италии существуют две Кооперативные Группы ТТП<sup>140</sup>.

Интересны лечебная и научно-исследовательская деятельность Канадской Группы Афереза, созданной в 1980 г., объединившей 42 отделения афереза<sup>141</sup>.

Опыт, накопленный специалистами, создавшими Регистр ГУС-ТТП Оклахомы (за 16 лет к 2004 г. в Регистр были включены 326 пациентов), даёт возможность изучать эту редкую патологию, уточняя суть механизма возникновения, выявляя факторы риска, определяя оптимальные режимы терапии для разных форм болезни. По мнению J.N.George, Регистр выполняет образовательную функцию, предоставляет уникальный материал для исследований, позволяя в результате оказывать более действенную помощь пациентам<sup>142</sup>.

**Прогноз эффективности терапии.** – Изучается возможность использовать в качестве индикатора прогноза результатов лечения оценку уровня активности ADAMTS-13 и ингибитора. Пациенты с низким или неопределяемым уровнем активности ингибитора редко рецидивируют (5%), в группе пациентов с высоким титром ингибитора частота рецидива велика (47%).

По данным Регистра Оклахомы при низком уровне активности ADAMTS-13 выживаемость составляет 83,3% (15/18), при высоком уровне – 51,6% (64/124)<sup>143</sup>.

Исследователи предполагают, что высокий титр ингибитора связан с поздним ответом на терапию или с рефрактерностью болезни. Больных с высоким уровнем активности ингибитора предполагается рассматривать в качестве кандидатов для проведения более интенсивной иммуносупрессивной терапии<sup>144</sup>.



## 7. РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ТТП

**Динамика симптомов в процессе лечения.** – С.Е. Thompson с соавторами<sup>145</sup> приводит данные о времени, затрачиваемом на устранение симптомов заболевания (35 пациентов с ТТП, 41 эпизод болезни):

- **неврологическая симптоматика:**
  - период улучшения: медиана времени – 2 дня (1–7 дней),
  - период восстановления: медиана времени – 3 дня;
- **снижение уровня ЛДГ:**
  - период снижения на 50%: медиана времени – 3 дня (1–20 дней);
  - период нормализации: медиана времени – 5 дней (2–22 дня);
- **рост количества тромбоцитов:**
  - период увеличения количества тромбоцитов до  $50 \times 10^9/\text{л}$ : медиана времени – 7 дней (3–28 дней),
  - период увеличения количества тромбоцитов до  $150 \times 10^9/\text{л}$ : медиана времени – 10 дней (3–32 дня);
- **восстановление функции почек:**
  - период существенного снижения уровня креатинина: медиана времени – 5 дней (2–25 дней),
  - период возврата уровня креатинина к базовому/нормальному уровню: медиана времени – 15 дней (8–36 дней).

Для устранения симптомов болезни требуется от 3 до 36 ПЗ (среднее количество – 15,8)<sup>146</sup>.

**! Максимальное сокращение периода времени от начала заболевания до начала терапии (симптомы – диагностика – терапия) в значительной мере влияет на исход лечения.**

Наблюдается **зависимость выживаемости от продолжительности периода с момента возникновения первых симптомов болезни до начала плазмазаменивающей терапии.** Примером влияния оперативности лечения на его результативность является клопидогрель-индуцированная ТТП. Начало терапии в течение 3 дней с момента появления признаков заболевания обеспечивает успех лечения – выживаемость составляет 100% (18/18). При терапии, проводившейся через 4 дня и более после возникновения болезни, выживаемость – 0% (6/6), общая выживаемость – 75%<sup>147</sup>.

Затянувшаяся диагностика может катастрофически сказаться на результатах лечения.

## **! Ошибки при диагностике**

### **тиклопидин-ассоциированной ТТП:**

возникающая при развитии ТТП неврологическая симптоматика у пожилых людей, получающих тиклопидин с целью профилактики инсульта, может расцениваться именно как проявление инсульта, плазмазаменная терапия проводится лишь у 60% таких больных<sup>148</sup>.

Выживаемость при ТТП, вызванной тиклопидином – 67%<sup>149</sup>.

## **Эффективность плазмазаменной терапии ТТП:**

- **высокая эффективность плазмазамены:**
  - *ТТП, связанная с беременностью;*
  - *острая идиопатическая ТТП;*
  - *острая иммуноопосредованная лекарственная ТТП;*
- **средняя эффективность плазмазамены:**
  - *ТТП на фоне аутоиммунных заболеваний* (ПЗ используется как дополнение к интенсивной иммуносупрессивной терапии<sup>150</sup>);
  - *ВИЧ-ассоциированная ТТП* (основной метод лечения – ПЗ, выживаемость больных ТТП на фоне СПИДа – 57%<sup>151</sup>; рекомендуется подключение высокоактивной антиретровирусной терапии, при данном варианте лечения прогноз неясен<sup>152</sup>);
- **низкая эффективность плазмазамены:**
  - *ТТП после трансплантации костного мозга* (как правило, неэффективна, проводится иммуноадсорбция с помощью колонок, содержащих высокоочищенный стафилококковый протеин А<sup>153</sup>);
  - *ТТП при онкологических заболеваниях* (часто рефрактерна к плазмазаменной терапии, также используется метод экстракорпоральной иммуноадсорбции<sup>154</sup>);
  - *дозозависимая лекарственная ТТП* (ПЗ может быть неэффективна<sup>155</sup>, в некоторых случаях циклоспорин- и такролимус-ассоциированной ТТП отмена препарата достаточна для достижения ремиссии<sup>156</sup>).

### **Возможные осложнения при проведении плазмазамены<sup>157</sup>:**

- осложнения, связанные с центральным венозным катетером (пневмоторакс/геморрагии – 4%; инфекции – 15%; тромбозы – 10%);
- аллергические реакции, обусловленные введением плазмы (4%);
- осложнения, вызванные выполнением аппаратных аферезов (уменьшение объема циркулирующей крови, алкалоз);
- инфекции, связанные с трансфузией плазмы;
- последствия цитратной токсичности (парестезии, судороги или

тетания при развитии гипокальцемии).

## **Долгосрочные результаты терапии**

При возникновении рецидива больные, как правило, отвечают на ПЗ, летальность при рецидивах минимальна. В значительной степени это объясняется тем, что при развитии рецидива нет потери времени на определение диагноза, задерживающей начало лечения при первом эпизоде болезни. В течение нескольких месяцев после первого эпизода ТТП у некоторых пациентов наблюдается интермиттирующая тромбоцитопения.

Несмотря на наличие всех параметров ремиссии, восстановление не всегда бывает полным: после серьёзного ишемического поражения головного мозга в некоторых случаях сохраняются остаточные изменения (4,76%)<sup>158</sup>, у значительной части пациентов отмечается: слабость, ухудшение памяти, головная боль<sup>159</sup>. Эти последствия глубокой системной ишемии могут наблюдаться несколько лет, к счастью, у многих пациентов наступает улучшение. При тяжёлом поражении почек у ряда больных может развиваться хроническая почечная недостаточность<sup>160</sup>.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Пациенты с ТТП могут быть госпитализированы: в хирургическое отделение по поводу абдоминальных болей с подозрением на "острый живот", в инфекционное - в связи с желтухой и лихорадкой, а также в реанимационное, неврологическое, терапевтическое и гинекологическое отделения.

### **Рекомендуемые лабораторные исследования:**

- полный анализ крови (тромбоциты) + мазок крови;
- подсчёт ретикулоцитов;
- коагулограмма (фибриноген и тесты паракоагуляции);
- печёночные пробы;
- анализ мочи;
- электролиты;
- креатинин;
- проба Кумбса;
- определение уровня ЛДГ;
- антифосфолипидные антитела;
- антинуклеарные антитела.

Врачам-лаборантам следует обращать особое внимание на мазки крови с повышенным количеством **шистоцитов**. При обнаружении фрагментированных эритроцитов при просмотре мазка необходим их подсчёт.

**! Условием постановки клинического диагноза ТТП (при отсутствии других выявленных причин) является наличие как минимум двух симптомов:**

- **тромбоцитопения;**
- **микроангиопатическая гемолитическая анемия.**

При возникновении подозрения на диагноз ТТП необходимо:

- немедленно начать терапию –  
плазмазамена (40-60 мл/кг массы в сутки)  
или, по крайней мере,  
инфузия СЗП (до 30 мл/кг массы в сутки);
- срочно проконсультировать больного у гематолога.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АД** – артериальное давление  
**АЛТ** – аланин аминотрансфераза  
**АПТВ** – активированное парциальное тромбопластиновое время  
**АСТ** – аспартат аминотрансфераза  
**АФС** – антифосфолипидный синдром  
**ВИЧ** – вирус иммунодефицита человека  
**ГУС** – гемолитико-уремический синдром  
**ДБСТ** – диффузные болезни соединительной ткани  
**ДВС** – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови  
**ИТП** – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура  
**КАФС** – катастрофический антифосфолипидный синдром  
**ЛДГ** – лактат дегидрогеназа  
**МА** – мегалобластная анемия  
**МАГА** – микроангиопатическая гемолитическая анемия  
**ОПН** – острая почечная недостаточность  
**ПЗ** – плазмазамена  
**ПНГ** – пароксизмальная ночная гемоглобинурия  
**ПЭ** – преэклампсия

**СЗП** – свежемороженая плазма  
**СКВ** – системная красная волчанка  
**СПИД** – синдром приобретённого иммунодефицита  
**ТКМ** – трансплантация костного мозга  
**ТМА** – тромботическая микроангиопатия  
**ТТП** – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура  
**ФВБ** – фактор фон Виллебранда  
**ЦМВ** – цитомегаловирус  
**ЦНС** – центральная нервная система  
**ADAMTS-13** – **A** Disintegrin **A**nd **M**etalloprotease with **T**hrombo**S**pondin type 1 motif 13  
**E. coli** – *Escherichia coli*  
**HELLP**-синдром – hemolysis (H – гемолиз), elevated liver enzymes (EL – увеличение печёночных ферментов), low platelet count (LP – низкое количество тромбоцитов)

## ЦИТИРУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease// Mount Sinai J. Med. 2003; 70(5):353-355.
- <sup>2</sup> Singer K., Bornstein F.P., Wile S.A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses// Blood 1947, 2 (6): 542-554.
- <sup>3</sup> Török T.J. et al. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States-analysis of national mortality data, 1968-1991// Am. J. Hematol. 1995; 50(2):84-90; Terrell D.R. et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency// J. Thromb. Haemost. 2005; 3:1-5.
- <sup>4</sup> Terrell D.R. et al. Указ. соч.// J. Thromb. Haemost. 2005.
- <sup>5</sup> George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura// N. Engl. J. Med. 2006; Vol.354: 1927-1935.
- <sup>6</sup> Mayer S.A., Aledort L.M. Thrombotic microangiopathy: differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies// Mount Sinai J. Med. 2005; 72(3):166-175; Shah N.T., Rand J.H. Controversies in differentiating thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome// Mount Sinai J. Med. 2003; 70(5):344-351.
- <sup>7</sup> Terrell D.R. et al. Указ. соч.// J. Thromb. Haemost. 2005.
- <sup>8</sup> Matsumoto M. et al. The Japanese experience of TTP/HUS: analysis of 290 patients// Blood 2003; 102(11), abstr. 2973.
- <sup>9</sup> Nabhan Ch., Kwaan H.C. Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura// Hematol./Oncol. Clin. N. Am. 2003; 17:177-199.
- <sup>10</sup> George J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome// Blood 2000; 96(4):1223-1229.
- <sup>11</sup> Цит. по: George J.N., Vesely S.K. Thrombotic thrombocytopenic purpura: from the bench to the bedside, but not yet to the community// Ann. Intern. Med. 2003; 138(2):152-153.
- <sup>12</sup> George J.N., El-Harake M. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms/ Williams Hematology, 1995:1290-1315.
- <sup>13</sup> Rock G.A. et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group// N. Engl. J. Med. 1991; 325(6):393-397; Bell W.R. et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients// N.Engl.J.Med. 1991; 325(6): 398-403.
- <sup>14</sup> Bell W.R. et al. Указ соч.// N.Engl.J.Med. 1991; Vesely S.K. et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospec-

---

tive cohort of 142 patients// *Blood* 2003; 102(1):60-68; *Bobbio-Pallavicini E.* et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP// *Haematologica* 1997; 82(4):429-435; *Dervenoulas J.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS): treatment outcome, relapses, prognostic factors. A single-center experience of 48 cases// *Ann. Hematol.* 2000; 79:66-72.

<sup>15</sup> *Шустваль Н.Ф.* и др. Случай тромботической тромбоцитопенической пурпуры// *Клин. Мед.* 1986; 64(11):128-130; *Теблоева Л.Т.* и др. Комплексная терапия тромботической тромбоцитопенической пурпуры// *Педиатрия* 1988; 67(9):46-48; *Гладышев П.Л.* и др. Случай болезни Мошкович// *Клин. мед.* 1989; 67(9):113-115; *Медведев П.В.* и др. Описание случая тромботической тромбоцитопенической пурпуры// *Пробл. гем.* 1998; 3:46-49; *Баркаган З.С.* и др. Опыт успешного применения криосупернатантной фракции плазмы в терапии крайне тяжелой формы тромботической тромбоцитопенической пурпуры// *Гем. и трансф.* 1999; 5:22-24.

<sup>16</sup> *Moake J.L.* et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura// *N.Engl.J.Med.* 1982; 307:1432-1435.

<sup>17</sup> *Moake J.L.* Idiopathic thrombotic thrombocytopenia purpura/ in: *Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura*// *Hematology* 2004:407-423.

<sup>18</sup> *Furlan M., Robles R., Lämmle B.* Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis// *Blood* 1996; 87(10):4223-4234; *Tsai H.-M.* Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion// *Blood* 1996; 87(10):4235-4244.

<sup>19</sup> *Fujikawa K.* et al. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family// *Blood*, 2001, Vol.98 (6): 1662-1666; *Zheng X.* et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura// *J.Biol.Chem.*, 2001, Vol. 276 (44): 41059-41063.

<sup>20</sup> *Furlan M.* et al. Von Willebrand factor – cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome// *N.Engl.J.Med.* 1998; 339 (22):1578-1584; *Tsai H.-M., Lian E.Ch.-Y.* Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura// *N.Engl.J.Med.* 1998; 339(22):1585-1594.

<sup>21</sup> *Bianchi V.* et al. Von Willebrand factor–cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura// *Blood* 2002; 100(2):710-713; *Studt J.-D.* et al. Von Willebrand factor– cleaving protease (ADAMTS-13) activity in thrombotic microangiopathies: diagnostic experience 2001/2002 of a single research laboratory// *Swiss. Med. Wkly.* 2003; 133(23-24):325-332; *Tsai H.-M.* Deficiency of ADAMTS13 and thrombotic thrombocytopenic purpura// *Blood* 2002; 100(10):3839-3840; *Lämmle B.* et al. ADAMTS13 and thrombotic thrombocytopenic purpura// *Blood* 2002; 100(10):3840-3841; *Remuzzi G.* et al. ADAMTS13 in thrombotic microangiopathies// *Blood* 2002; 100(10):3842.

<sup>22</sup> *Wyrick-Glatzel J.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and ADAMTS-13: New insights into pathogenesis, diagnosis, and therapy// *Lab. Med.* 2004; 35(12):733-740.

<sup>23</sup> *Miyata T., Kokame K.* New ADAMTS13 assays and clinical applications/ in: *Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura*// *Hematology* 2004:407-423.

<sup>24</sup> *Lämmle B.* The role of ADAMTS-13 in the evaluation and management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura/ in: *Platelets: thrombotic thrombocytopenic purpura*// *Hematology* 2002:315-334.

<sup>25</sup> *Terrell D.R.* et al. Указ. соч. *J. Thromb. Haemost.* 2005.

<sup>26</sup> Цит. по: *George J.N.* Указ. соч.// *Blood* 2000.

<sup>27</sup> *Moake J.L.* Указ. соч.// *Hematology* 2004.

<sup>28</sup> *George J.N., El-Harake M.* Указ. соч. /*Williams Hematology*, 1995.

<sup>29</sup> *Баркаган З.С.* Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988.– 528 с.

<sup>30</sup> *Bull Br.S., Breton-Gorius J.* Morphology of the erythron/*Williams Hematology*, 1995: 349-363; *Lesesve J.-F.* et al. Automated measurement of schistocytes after bone marrow transplantation// *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34(4):357-362.

<sup>31</sup> *Perelman S.* et al. Microangiopathic anaemia following thrombopenic purpura// *Arch. Fr. Pediatr.* 1993; 50(8):689-691; *Kanamori H.* et al. Clinical significance of fragmented red cells after allogeneic bone marrow transplantation// *Int. J. Hematol.* 2003; 77(2):180-184; *Burns E.R.* et al. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura// *Am. J. Hemat.* 2004; 75(1):18-21.

- 
- <sup>32</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias// Br. J. Haemat. 2003; 120:556–573; *Burns E.R.* et al. Указ. соч.// Am. J. Hemat. 2004.
- <sup>33</sup> *George J.N.* Указ. соч.// Blood 2000.
- <sup>34</sup> *Thompson C.E.* et al. Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic// Blood 1992; 80(8):1890-1895.
- <sup>35</sup> *Moake J.L.* Thrombotic microangiopathies// N.Engl.J.Med. 2002; 347(8):589-600.
- <sup>36</sup> Руководство по гематологии. т.2. – М.: Медицина, 1985. – 368 с.; *Баркаган З.С.* Указ. соч. 1988.
- <sup>37</sup> *Bain B.* Interactive haematology imagebank. CD. – Blackwell Science, 1999.
- <sup>38</sup> *Burns E.R.* et al. Указ. соч.// Am. J. Hemat. 2004.
- <sup>39</sup> *Ahmed S.* et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy// Postgrad. Med. J. 2002; 78(923):520-525.
- <sup>40</sup> *von Baeyer H.* Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies// Therapeutic Apheresis 2002; 6(4):320-328.
- <sup>41</sup> *George J.N.* Указ. соч.// Blood 2000.
- <sup>42</sup> *Miller D.P.* et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome// Epidemiology 2004; 15(2):208-215.
- <sup>43</sup> *Furlan M., Lämmle B.* Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura – new insights into underlying biochemical mechanisms// Nephrol. Dial. Transplant. 2000; 15(8):1112-1114; *Moake J.L.* Указ. соч.// Hematology 2004.
- <sup>44</sup> *Egan J.A.* et al. Differentiating thrombotic microangiopathies induced by severe hypertension from anemia and thrombocytopenia seen in thrombotic thrombocytopenia purpura// J. Clin. Apheresis 2004; 19(3):125-129.
- <sup>45</sup> *Khanna A., McCullough P.A.* Malignant hypertension presenting as hemolysis, thrombocytopenia, and renal failure// Rev. Cardiovasc. Med. 2003; 4(4):255-259.
- <sup>46</sup> *Asherson R.A.* et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines// Lupus 2003; 12(7):530-534.
- <sup>47</sup> *Levine J.S.* et al. The antiphospholipid syndrome// N.Engl.J.Med. 2002; 346(10):752-763.
- <sup>48</sup> Там же.
- <sup>49</sup> *Espinosa G.* et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies// Ann. Reum. Dis. 2004; 63:733-736.
- <sup>50</sup> Там же.
- <sup>51</sup> Там же.
- <sup>52</sup> *Witlin A.G., Sibai B.M.* Diagnosis and management of women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP) syndrome// Hospital Physician 1999; 2:40-45, 49.
- <sup>53</sup> *Nabhan Ch., Kwaan H.C.* Указ. соч.// Hematol./Oncol. Clin. N. Am. 2003.
- <sup>54</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA.
- <sup>55</sup> Там же; *McCrae K.R.* Pregnancy-associated thrombocytopenia: an update/ in: Platelets: An update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders// Hematology 2001:282-305.
- <sup>56</sup> *McCrae K.R.* Указ соч.// Hematology 2001.
- <sup>57</sup> Там же.
- <sup>58</sup> *George J.N.* Evaluation and management of patients with clinical suspected thrombotic thrombocytopenic purpura or hemolytic-uraemic syndrome /in: Platelets: thrombotic thrombocytopenic purpura// Hematology 2002:315-334.
- <sup>59</sup> Там же.
- <sup>60</sup> Там же.
- <sup>61</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA.
- <sup>62</sup> *Moake J.L.* Указ. соч.// Hematology 2004.
- <sup>63</sup> *Lämmle B.* Указ. соч.// Hematology 2002.
- <sup>64</sup> *George J.N.* Указ соч.// Hematology 2002.
- <sup>65</sup> *George J.N.* Указ. соч.// Blood 2000; *Dervenoulas J.* et al. Указ. соч.// Ann. Hematol. 2000; *Tsai H.-M.* Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura// J. Mol. Med. 2002; 80(10):639-647.
- <sup>66</sup> *George J.N.* Указ. соч.// N. Engl. J. Med. 2006.
- <sup>67</sup> *George J.N.* Clinical course and long-term outcomes of thrombotic thrombocytopenic purpura/in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura// Hematology 2004:407-423.
- <sup>68</sup> *Downes K.A.* et al. Relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as an acute cerebrovascular accident// J. Clin. Apheresis, 2004; 19(2):86-89.

- 
- <sup>69</sup> Bellia M., Kontopoulou-Griva I. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnosis, pathophysiology, management// *Haema* 2001; 4(3):167-180; Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA; Elliott M., Nichols W. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome// *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76(11):1154-1162.
- <sup>70</sup> Proia A. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: a case report and a review of the literature// *Ann. Hematol.* 2002; 81(4):210-214.
- <sup>71</sup> McCrae K.R. Указ соч.// *Hematology* 2001:282-305.
- <sup>72</sup> Perez-Sanchez I., Anguita J., Pintado T. Use of cyclophosphamide in treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus: report of two cases// *Ann. Hematol.* 1999; 78(6):285-287; Güngör T. et al. Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease patient suffering from acute systemic lupus erythematosus// *Rheumatol.* 2001; 40(8):940-942; Yu T.-T., et al. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura in a lupus nephritis patient// *Hong Kong J. Nephrol.* 2002; 4(1):51-53.
- <sup>73</sup> Amoura Z, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS-13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome// *Arthritis Rheum.* 2004; 50(10):3260-3264.
- <sup>74</sup> Schattner A., Friedman J., Klepfish A. Thrombotic thrombocytopenic purpura as an initial presentation of primary Sjögren's syndrome// *Clin. Rheumatol.* 2002; 21(1):57-59.
- <sup>75</sup> Nabhan Ch., Kwaan H.C. Указ соч.// *Hematol./Oncol. Clin. N. Am.* 2003.
- <sup>76</sup> Bellia M., Kontopoulou-Griva I. Указ соч.// *Haema* 2001.
- <sup>77</sup> Bennett Ch.L. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting coronary artery stents and stroke prevention// *Arch. Intern. Med.* 1999; 159(21):2524-2528.
- <sup>78</sup> Bennett Ch.L. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel// *N.Engl.J.Med.* 2000; 342(24):1773-1777.
- <sup>79</sup> Zakarija A. et al. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration// *Stroke* 2004; 35:533-537.
- <sup>80</sup> Manor S.M. et al. Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting// *Pharmacotherapy.* 2004; 24(5):664-667.
- <sup>81</sup> Majhail N.S., Lichtin A.E. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura: No clear case for causality// *Cleveland Clinic. J. Med.* 2003; 70(5):466-470.
- <sup>82</sup> Zakarija A. et al. Указ соч.// *Stroke.* 2004.
- <sup>83</sup> Kojouri K. et al. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes// *Ann. Intern. Med.* 2001; 135(12):1047-1051.
- <sup>84</sup> George J.N. Указ соч.// *Hematology* 2002.
- <sup>85</sup> Elliott M.A. et al. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review// *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78(4):421-430; Ruutu T. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)// *Br. J. Haematol.* 2002; 118(4):1112-1129; Sobeks R. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT)// *Blood* 2003; 102(11), abstr. 5463.
- <sup>86</sup> Ruutu T. et al. Указ соч.// *Br. J. Haematol.* 2002.
- <sup>87</sup> Zeigler Z.R. et al. Bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy: a case series// *Bone Marrow Transplant.* 1995; 15(2):247-253.
- <sup>88</sup> Elliott M.A. et al. Указ соч.// *Mayo Clin. Proc.* 2003.
- <sup>89</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA; Dundas St. et al. The Central Scotland Escherichia Coli O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients// *Clin. Inf. Disease* 2001; 33(7):923-931.
- <sup>90</sup> Baker K.R. The hematologic complications of HIV infection/ in: *Human immunodeficiency virus hematology// Hematology* 2003:294-313.
- <sup>91</sup> Maslo C. et al. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus disease in patients infected with human immunodeficiency virus// *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24(3):350-355.
- <sup>92</sup> Chang J.C., Naqvi T. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bone marrow metastasis and secondary mielofibrosis in cancer// *Oncologist* 2003; 8(4):375-380.



- 
- <sup>93</sup> Francis K.K. et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases// *The Oncologist* 2007; 12: 11–19; [www.TheOncologist.com](http://www.TheOncologist.com).
- <sup>94</sup> Hofmann J.C. et al. Postpartum TTP-HUS: Better Response to Early Plasma Exchange. [www.apheresis.org/~documents/Hofmann.pdf](http://www.apheresis.org/~documents/Hofmann.pdf).
- <sup>95</sup> Там же.
- <sup>96</sup> Francis K. K. et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of 10 patients and a systematic review of published cases// *Blood* 2006; 108 (11), Abstract 1062.
- <sup>97</sup> Matsumoto M. et al. Указ. соч.// *Blood* 2003.
- <sup>98</sup> Scully M. et al. The South East England Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry// *Blood* 2006; 108 (11), Abstract 1064.
- <sup>99</sup> Francis K. K. et al. Указ соч.// *Blood* 2006.
- <sup>100</sup> Terrell D.R. et al. Указ. соч.// *J. Thromb. Haemost.* 2005.
- <sup>101</sup> Rock G.A. et al. Указ. соч.// *N.Engl.J.Med.* 1991.
- <sup>102</sup> George J.N. Указ. соч.// *Blood* 2000.
- <sup>103</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA.
- <sup>104</sup> Bellia M., Kontopoulou-Griva I. Указ. соч.// *Haema* 2001.
- <sup>105</sup> Coppo P. et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome// *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(1):27-38.
- <sup>106</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA.
- <sup>107</sup> Bell W.R. et al. Указ.соч.// *N.Engl.J.Med.* 1991.
- <sup>108</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA; Bellia M., Kontopoulou-Griva I. Указ. соч.// *Haema* 2001; Shumak K.H. et al. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura// *Ann. Intern. Med.* 1995; 122(8):569-572.
- <sup>109</sup> Shumak K.H. et al. Указ. соч.// *Ann. Intern. Med.* 1995.
- <sup>110</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA.
- <sup>111</sup> Там же.
- <sup>112</sup> George J.N. Указ. соч.// *Blood* 2000.
- <sup>113</sup> Там же.
- <sup>114</sup> Там же.
- <sup>115</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA.
- <sup>116</sup> George J.N. Указ. соч.// *Blood* 2000.
- <sup>117</sup> Там же.
- <sup>118</sup> Bobbio-Pallavicini E. et al. Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. The Italian Cooperative Group for TTP// *Eur. J. Haematol.* 1994; 52(4):222-226. Ferrara F. et al. Vincristine as salvage treatment for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura// *Ann. Hematol.* 1999; 78(11):521–523; Suvajdžić-Vuković N. et al. The successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine: a case report// *Haema* 2005; 8(2):300-303.
- <sup>119</sup> Bobbio-Pallavicini E. et al. Указ. соч.// *Eur. J. Haematol.* 1994.
- <sup>120</sup> Ferrara F. et al. Указ. соч.// *Ann. Hematol.* 1999.
- <sup>121</sup> Allan D.S. et al. Frequently relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cytotoxic immunosuppressive therapy// *Haematologica* 2001; 86(8):844-850.
- <sup>122</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA.
- <sup>123</sup> Chemnitz J. et al Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab// *Am. J. Hematol.* 2002; 71(2):105-108; Gutterman L.A. et al. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura// *Blood Cells Mol. Dis.* 2002; 28(3):385-391; Tsai H.-M., Shulman K. Rituximab induces remission of cerebral ischemia caused by thrombotic thrombocytopenic purpura// *Eur. J. Haematol.* 2003; 70(3):183-185; Ahmad A. et al. Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)// *Am. J. Hematol.* 2004; 77(2):171-176; Zheng X. et al. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab// *Ann. Intern. Med.* 2003; 138(2):105-108.
- <sup>124</sup> Ahmad A. et al. Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)// *Am. J. Hematol.* 2004; 77(2):171-176.

- 
- <sup>125</sup> Reddy P.S. et al. Rituximab in the treatment of relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura// *Ann. Hematol.* 2005; 84(4): 232-235.
- <sup>126</sup> George J.N. et al. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: A proposed study of the transfusion medicine/ Hemostasis Clinical Trials Network with a systematic review of rituximab therapy for immunemediated disorders// *J. Clin. Apher.* 2006; 21(1): 49-56.
- <sup>127</sup> Franchini M. et al. The efficacy of rituximab in the treatment of inhibitor-associated hemostatic disorders// *Thromb Haemost* 2006; 96: 119–125.
- <sup>128</sup> Fakhouri F. et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13 deficient-thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases// *Blood* 2005; 106 (6): 1932-1937; Fakhouri F. et al. A New Treatment for TTP?// *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 577-579.
- <sup>129</sup> Fakhouri F. et al. Указ. соч.// *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006.
- <sup>130</sup> George J.N. Указ. соч.// *Blood* 2000.
- <sup>131</sup> Aqui N.A. et al. Role of splenectomy in patients with refractory or relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura// *J. Clin. Apheresis.* 2003; 18(2):51-54; Kremer Hovinga J.A. et al. Splenectomy in relapsing and plasma-refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura// *Haematologica* 2004; 89(3):320-324.
- <sup>132</sup> Allan D.S. et al. Указ. соч.// *Haematologica* 2001.
- <sup>133</sup> Там же.
- <sup>134</sup> Furlan M., Lämmle B. Указ. соч.// *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000.
- <sup>135</sup> Georg J.N. et al. Указ. соч.// *J. Clin. Apher.* 2006; Woodson R.D. et al Rituximab for TTP: A Randomized Double-Blind Clinical Trial Transfusion Medicine/ Hemostasis Clinical Trials Network [www.apheresis.org/~documents/George.pdf](http://www.apheresis.org/~documents/George.pdf)
- <sup>136</sup> Ziman A. et al. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature// *Transfusion* 2005; 45(1):41-49.
- <sup>137</sup> Spiekermann K. et al. Combination chemotherapy with CHOP for recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura// *Br. J. Haematol.* 1997; 97(3):544-546.
- <sup>138</sup> Musso M. et al. Successful treatment of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome with autologous peripheral blood stem and progenitor (CD34+) cell transplantation// *Bone Marrow Transplant.* 1999; 24(2):207-209.
- <sup>139</sup> Antoine G. et al. ADAMTS13 gene defect in two brothers with constitutional thrombotic thrombocytopenic purpura and normalization of von Willebrand factor-cleaving protease activity by recombinant human ADAMTS13// *Br. J. Haematol.* 2003; 120(5):821-824.
- <sup>140</sup> Balduini C. Thrombotic thrombocytopenic purpura: now is the time for clinical trials// *Haematology* 2000; 85(4):337-338.
- <sup>141</sup> Clark W.F. et al. Therapeutic plasma exchange: An update from the Canadian Apheresis Group// *Ann. Intern. Med.* 1999; 131(6):453-462.
- <sup>142</sup> George J.N. Tibor Greenwalt Award. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome Registry: a program for patient care, education and research// *Transfusion* 2004; 44(9):1384-1392.
- <sup>143</sup> Vesely S.K. et al. Указ. соч.// *Blood* 2003.
- <sup>144</sup> Zheng X.L. et al. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura// *Blood* 2004; 103(11):4043-4049.
- <sup>145</sup> Thompson C.E. et al. Указ. соч.// *Blood* 1992.
- <sup>146</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA.
- <sup>147</sup> Zakarija A. et al. Clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): clinical characteristics and predictors of survival// *Blood* 2003; 102(11), abstr. 1977; Zakarija A. et al. Указ. соч.// *Stroke* 2004.
- <sup>148</sup> Bennett Ch.L. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine a review of 60 cases// *Ann. Intern. Med.* 1998; 128(7):541-544.
- <sup>149</sup> Там же; Bennett Ch.L. et al. Указ. соч. *Arch. Intern. Med.* 1999; Steinhubl St.R. et al. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting// *JAMA* 1999; 281(9):806-810.
- <sup>150</sup> George J.N. Указ. соч.// *Hematology* 2002.
- <sup>151</sup> Ahmed S. et al. Указ. соч.// *Postgrad. Med. J.* 2002.

---

<sup>152</sup> Там же; *Gervasoni C. et al.* Thrombotic microangiopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome before and during the era of introduction of highly active antiretroviral therapy// *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35(12):1534-1540.

<sup>153</sup> Guidelines of the diagnosis and management of the TMHA.

<sup>154</sup> Там же.

<sup>155</sup> Там же.

<sup>156</sup> *George J.N.* Указ. соч.// *Hematology* 2002.

<sup>157</sup> *George J.N.* Указ. соч.// *Blood* 2000; *Nabhan Ch., Kwaan H.C.* Указ. соч.// *Hematol./Oncol. Clin. N. Am.* 2003.

<sup>158</sup> *Shumak K.H. et al.* Указ. соч.// *Ann. Intern. Med.* 1995.

<sup>159</sup> *George J.N.* Указ. соч.// *Hematology* 2002.

<sup>160</sup> Там же.