

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ

Л.Б. Филатов

Тромботическая микроангиопатия (тромботическая микроангиопатическая гемолитическая анемия) – клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией (МА-ГА), микроваскулярным тромбозом концевых артериол и капилляров, множественной дисфункцией органов. Морфологически тромботическая микроангиопатия (ТМА) определяется как уплотнение сосудистой стенки с набуханием или отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны и отложением гиалиновых депозитов в субэндотелиальном пространстве, внутрисосудистые тромбоцитарные тромбы и окклюзия сосудов [1]. Повреждение эндотелия сосудов при ТМА индуцирует процесс образования внутрисосудистых тромбоцитарных тромбов мелких сосудов. Потребление тромбоцитов приводит к развитию тромбоцитопении, сужение просвета сосудов вызывает микроангиопатическую гемолитическую анемию (происходит механическое разрушение эритроцитов), ишемию важнейших органов.

Обязательным элементом ТМА наряду с тромбоцитопенией является микроангиопатическая гемолитическая анемия – неиммунная гемолитическая анемия с шистоцитами (фрагментированные эритроциты) в мазке крови. Обломки эритроцитов могут иметь вид: полудиска с двумя – тремя острыми выступами (шлемообразный), треугольника, маленького неправильной формы фрагмента [2, 3].

Традиционно к ТМА относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС). ТМА может развиваться при целом ряде заболеваний (злокачественная гипертензия, диффузные болезни соединительной ткани и др.), при беременности (HELLP-синдром: hemolysis (H – гемолиз), elevated liver enzymes (EL – увеличение печёночных ферментов), low platelet count (LP – низкое количество тромбоцитов), преэклампсия и др.), после приёма лекарств (тиенопиридины, хинин, хинидин, цитостатики, ингибиторы кальциневрина, оральные контрацептивы, и др.), после трансплантации органов и тканей.

В медицинской литературе термин “тромботическая микроангиопатия” трактуется неоднозначно. Некоторые авторы [4] используют его для обозначения целого ряда состояний, традиционно описываемых как вторичные ТТП (например, посттрансплантационная ТТП). Аргументируется такой подход тем, что диагноз ТТП предполагает немедленное назначение плазмозамены, у данной же группы больных плазмозамена неэффективна, и в этом случае плазмозаменная терапия не показана. Существует другая точка зрения [5]: термином “ТМА” обозначают все вторичные ТТП.

Кроме того, “ТМА” используется как морфологический термин (например, микроангиопатические изменения в биоптате почки рассматриваются как почечная ТМА) [6].

Обязательными элементами заболеваний, относящихся к так называемым ТМА–ассоциированным синдромам [7], являются микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения. Особенность заболеваний этой группы – наличие главного органа-мишени: ТТП – поражение центральной нервной системы (ЦНС), ГУС – поражение почек, HELLP–синдром – поражение печени.

Клинические симптомы ГУС, особенно при поражении нервной системы, мало отличаются от ТТП, их дифференциация сложна. Некоторые специалисты рассматривают тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и гемолитико-уремический синдром как одно заболевание, обозначая его как “ТТП–ГУС” [7].

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (болезнь Мошковица)

Американский клиницист и патолог Eli Moschowitz 7 февраля 1924 года сделал сообщение на заседании Нью-Йоркского Патологического Общества об истории болезни 16-летней девочки с лихорадкой, анемией, петехиями, развитием ишемического инсульта и острой левожелудочковой недостаточности, выявленными множественными гиалиновыми тромбами в терминальных артериолах и капиллярах внутренних органов [8]. Обнаруженная болезнь получила название болезни (или синдрома) Мошковица. В 1947 году в медицинскую практику введён термин “тромботическая тромбоцитопеническая пурпура”, активно использующийся в последние десятилетия [9].

Частота возникновения тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) в США: 4–11 случаев год/ млн. жителей [10, 11]. Соотношение идиопатической и вторичной формы ТТП в структуре приобретённой ТТП в Регистре Японии – 51% и 49% [12]. Описаны случаи развития ТТП у пациентов в возрасте от 0 до 90 лет, медиана возраста – 35 лет, чаще возникает у женщин [13, 14].

В зарубежной литературе есть работы, анализирующие десятки и даже сотни больных ТТП. Отечественными же специалистами описаны единичные случаи заболевания, базирующиеся в основном на данных аутопсии. Сведений о частоте заболевания в России нет.

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% [15]. 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%) [цит. по: 16].

В конце 70-х годов в качестве терапии стали использоваться инфузии плазмы и плазмозамена. Трансформация взгляда на лечение ТТП позволила добиваться выздоровления 70–91% больных [17, 18].

ПАТОГЕНЕЗ ТТП. – Основу болезни составляет резкое повышение агрегации тромбоцитов с образованием тромбоцитарных (или гиалиновых) тромбов, состоящих из тромбоцитов и фактора фон Виллебранда, в мелких сосудах большинства органов. В первую очередь поражаются головной мозг, почки, сердце, лёгкие.

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

В 1982 году в плазме 4 пациентов с рецидивирующей ТТП были обнаружены “необычно большие” мультимеры фактора фон Виллебранда [19]; по размеру они были подобны тем, которые секретируются мегакариоцитами и эндотелиальными клетками, а содержатся в α -гранулах тромбоцитов и тельцах Weibel–Palade эндотелиальных клеток [20]. Выдвинутая гипотеза объясняла наличие макромолекул фактора фон Виллебранда отсутствием у пациентов протеазы или дисульфидной редуктазы, которая их расщепляет. В качестве причины ТТП было предложено рассматривать макромолекулы фактора фон Виллебранда, вызывающие неконтролируемую агрегацию тромбоцитов, тромбозы.

В 1996 году было установлено, что у больных ТТП есть дефицит металлопротеазы, уменьшающей размеры мультимеров фактора фон Виллебранда посредством их расщепления [21, 22]. Впоследствии (2001 г. [23, 24]) она была очищена и идентифицирована как ADAMTS–13 (**A** **D**isintegrin **A**nd **M**etalloprotease with **T**hrombo**S**pondin type 1 motif). В 1998 году у взрослых пациентов с приобретённой ТТП были обнаружены аутоантитела класса IgG, ингибирующие активность металлопротеазы [25, 26].

Снижение активности ADAMTS–13 выявлено при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС–синдром), при циррозе печени, уремии, острых воспалительных заболеваниях, в послеоперационном периоде, гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа. Но во всех перечисленных случаях уровень активности ADAMTS–13 $> 10\%$ [26–31] (в зависимости от метода оценки норма – 50–178% [32], подробнее о методах см. [33]).

Величина этого показателя $< 5\%$ специфична для ТТП [34], у большинства больных с тяжёлым дефицитом ADAMTS–13 ($< 5\%$) определяются антитела к ADAMTS–13. В то же время активность ADAMTS–13 $\geq 5\%$ не исключает ТТП.

КЛИНИКА ТТП. – Сложность диагностики болезни Мошковица объясняется отсутствием у пациентов специфических клинических симптомов.

Заболевание развивается, как правило, внезапно на фоне полного здоровья. Часто возникает гриппоподобная продрома, затем развивается развернутая клиника.

Е.Л. Amorosi и J.E. Ultmann выявили характерную для ТТП **классическую пентаду** [цит. по: 15], её элементы:

1. тромбоцитопения, часто тяжелая (100% [35–40]): 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, десневые и, реже, желудочно-кишечные кровотечения, меноррагии, субарахноидальные кровоизлияния, обильное кровохаркание);

2. микроангиопатическая гемолитическая анемия (100% [35–40]): снижение гемоглобина (40–80 г/л); ретикулоцитоз; шистоциты (фрагментированные эритроциты) в мазке крови; гипербилирубинемия (за счет непрямой фракции); отрицательный прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса); повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ, отражает как степень гемолиза, так и ишемию тканей); снижение уровня гаптоглобина в сыворотке;

3. неврологические нарушения (92–59% [35–40]): нарушение сознания вплоть до комы (наиболее часто); психические нарушения; головная боль; судороги; фокальные нарушения (менее характерны): парез, гемиплегия, нарушение зрения, афазия;

4. поражение почек (96–41% [35–40]): микрогематурия (наиболее характерна); протеинурия (наиболее характерна); повышение креатинина (около половины больных); цилиндрурия; острая почечная недостаточность (менее характерна); нефротический синдром (очень редко);

5. лихорадка (24–59% [35–40]) чаще – неправильной формы, нехарактерна очень высокая температура с потрясающими ознобами.

При ТТП у части пациентов (12–43%) возникает абдоминальный синдром (сильные боли в животе, тошнота, рвота), обусловленный абдоминальной ишемией [39–42].

До недавнего времени поражение сердца не считалось типичным для ТТП. Такие симптомы как сердцебиение, одышка (7–29,3% больных ТТП [42]) объяснялись анемией [43]. Введение в клиническую практику исследования сердечных тропонинов и изменение критериев диагностики острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда позволили по-новому взглянуть на поражение сердца при ТТП.

Повышение уровня тропонина Т ($\geq 0,5$ нг/мл), характерное для острого коронарного синдрома, определяется у 54% пациентов с ТТП [44].

Инфаркт миокарда диагностирован у 15,3%–20% больных с ТТП [45]. Диагноз инфаркт миокарда у пациентов с идиопатической ТТП, установленный по данным ЭКГ и увеличению уровня тропонина I (>1 нг/мл), зафиксиро-

ван в 40,6% случаев через 2–11 дней после постановки диагноза ТТП и начала терапии плазмозаменой, характеризуется высокой летальностью (46%) [46].

У пациентов с острой ТТП развивается “молчащий инфаркт миокарда” [45], лишь 57% больных ТТП с инфарктом миокарда имеют симптомы типичной миокардиальной ишемии [46].

Острая сердечная недостаточность развивается у 8,2% пациентов с идиопатической ТТП и может возникнуть в течение нескольких дней после диагностики ТТП, ассоциируется с повышенной летальностью [43].

Согласно последним данным, поражение сердца в момент диагностики ТТП отмечается у 42% пациентов [14].

У больных ТТП описывают внезапную сердечную смерть, кардиогенный шок, аритмии. Поражение миокарда может быть нераспознанной причиной смерти при ТТП [43]. По данным аутопсии, поражение сердца было обнаружено в 76,4%–100% случаев [45].

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

При осмотре больного могут выявляться: бледность кожи и слизистых, пурпура, желтуха, увеличение печени и селезёнки (20% [5]), артериальная гипертензия (редко).

Лабораторные и инструментальные исследования. Помимо гемолиза с шистоцитами, тромбоцитопении и изменений в анализах мочи наблюдается нормальное или незначительно увеличенное количество лейкоцитов. Протромбиновое время и активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) обычно нормальные или незначительно удлинены. На поздних стадиях может присоединяться ДВС-синдром [47].

Количество шистоцитов при ТТП: в среднем – 8,35% от общего количества эритроцитов (1–18,4%, норма: 0–0,27%) [48]. В течение первых двух дней в крови больных ТТП шистоцитоза может не быть [48, 49]. Шистоцитам, по мнению некоторых исследователей, должна отводиться большая роль в дифференциальной диагностике ТМА. Утверждается, что достаточным аргументом в пользу ТТП является доля шистоцитов, значительно превышающая 1% от общего количества эритроцитов [20, 48].

Определение ADAMTS–13 и антител к ADAMTS–13 ещё не стало рутинным во врачебной практике. Тяжёлый дефицит ADAMTS–13 (< 5%) характерен как для наследственной ТТП [5], так и для большинства (80%) пациентов с идиопатической ТТП [5, 14]. Кроме того, у части больных идиопатической ТТП с тяжёлым дефицитом ADAMTS–13 (<5%) определяются антитела к ADAMTS–13 [5, 14]. Для большинства случаев вторичной ТТП тяжёлый дефицит ADAMTS–13 (<5%) не характерен.

Для диагностики сердечной ишемии у всех больных ТТП предлагается проводить рутинный скрининг и мониторинг сердечных ферментов (тропонин I или тропонин T) [46].

При компьютерной томографии головы у пациентов с ТТП могут быть обнаружены интракраниальные кровоизлияния, инфаркты.

ДИАГНОСТИКА ТТП. – С целью раннего выявления пациентов с ТТП в практику были введены первичные диагностические критерии [15, 17], сочетание которых (диада), при условии отсутствия других клинически установленных причин заболевания, считается достаточным основанием для диагноза ТТП. **Диагностическая диада ТТП:**

- тромбоцитопения;
- микроангиопатическая гемолитическая анемия [15].

Некоторые авторы считают, что диагноз ТТП может быть определен при наличии тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии в сочетании с повышенным уровнем ЛДГ в сыворотке крови [50].

Определение минимально достаточных для диагностики ТТП признаков болезни обусловило рост количества выявленных больных (частота возникновения классической пентады: 14–77% [36, 51]); сместило начало терапии на первые дни заболевания; изменило клинику болезни в момент диагностики – снизилась частота неврологических симптомов, поражения почек и лихорадки.

Снижение частоты развития трёх перечисленных элементов пентады, 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 предотвращает поражение так называемых органов–мишеней, которые страдают из-за отсутствия лечения в первые часы заболевания.

Для того, чтобы не пропустить диагноз ТТП, предлагаем пользоваться двумя правилами:

1. во всех случаях впервые выявленного неиммунного гемолиза необходимо ставить вопрос об исключении микроангиопатической гемолитической анемии и проводить подсчёт шистоцитов;
2. в каждом случае впервые обнаруженной тромбоцитопении необходимо исключать ТТП (следует выявлять гемолиз).

Геморрагический синдром при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре сходен с таковым при ТТП, так как в обоих случаях обусловлен тромбоцитопенией. В миелограмме наблюдается увеличение количества мегакариоцитов. Ошибки при трактовке клинических признаков ТТП в пользу диагноза идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура: во-первых, ане-

мия с увеличением количества ретикулоцитов в крови и эритрокариоцитов в миелограмме, вызванная гемолизом, может быть ошибочно объяснена как следствие носового, маточного или желудочно-кишечного кровотечения; во-вторых, наличие фрагментированных эритроцитов (шистоцитов) в мазке крови врачи-лаборанты, как правило, не описывают; в-третьих, в качестве причины микрогематурии может рассматриваться тромбоцитопения; в-четвёртых, внезапно развившееся поражение ЦНС может расцениваться как кровоизлияние в головной мозг. Проводимая терапия глюкокортикостероидами в такой ситуации, как правило, неэффективна.

Отдельно следует остановиться на особенностях диагностики посттрансплантационной ТТП. Анемия и тромбоцитопения, являющиеся критериями диагностики ТТП, характерны для посттрансплантационного состояния, следовательно, они не могут служить достаточным основанием для диагноза ТТП. Фрагментация эритроцитов обнаруживается почти у всех пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга [52–54]. Это существенно осложняет постановку диагноза ТТП.

В литературе описаны 28 различных критериев диагноза посттрансплантационной ТМА. С целью унификации диагностики в 2007 году международной рабочей группой, созданной по инициативе EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) и European LeukemiaNet, были разработаны диагностические критерии микроангиопатии, ассоциированной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Диагноз должен ставиться при наличии всех следующих критериев: количество шистоцитов в крови $>4\%$; впервые выявленная, продолжительная или прогрессирующая тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ или сокращение количества тромбоцитов на 50% и более); внезапное и постоянное увеличение ЛДГ; снижение уровня гемоглобина или увеличение потребности в трансфузиях; снижение гаптоглобина в сыворотке [55].

Классификация ТТП представлена в таблице 1.

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

Мегалобластная анемия. – При первом обследовании пациента с мегалобластной анемией может выявляться: анемия с признаками гемолиза и шистоцитами, тромбоцитопения, увеличение ЛДГ, билирубина, ментальные нарушения. При этой анемии редко бывает геморрагический синдром. Для неё характерны: панцитопения, макроцитоз и гиперхромия эритроцитов. Диагностика мегалобластной анемии: определение содержания витамина В₁₂ 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.

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ТТП, ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ

КЛАССИФИКАЦИЯ ТТП	ТЕРАПИЯ	ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМОЗАМЕНЫ
1. Наследственная ТТП (синдром <i>Upshaw-Schulman</i>)	свежезамороженная плазма	
2. Приобретённая ТТП:		
2.1. Идиопатическая ТТП	плазмазамена	высокая ¹
2.2. Вторичная ТТП:		
2.2.1. ТТП, связанная с беременностью	плазмазамена	высокая
2.2.2. ТТП, сопряжённая с аутоиммунными болезнями	иммуносупрессивная терапия + плазмазамена	средняя ²
2.2.3. ТТП, развившаяся после приёма лекарственных препаратов:		
2.2.3.1. ТТП, вызванная острой иммуноопосредованной лекарственной токсичностью (тиклопидин, клопидогрель, хинин)	плазмазамена	высокая
2.2.3.2. Лекарственная дозозависимая ТТП (цитостатики (митомидин, гемцитабин, циклофосфан), ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус))	отмена препарата	низкая
2.2.4. ТТП на фоне инфекции:		
2.2.4.1. ТТП, ассоциированная с <i>Escherichia coli</i> 0157:H7	плазмазамена	средняя
2.2.4.2. ВИЧ-ассоциированная ТТП	плазмазамена + высокоактивная антиретровирусная терапия	средняя
2.2.5. ТТП после трансплантации органов и тканей	плазмазамена не показана (отмена циклоспорина А, лечение РТПХ, инфекции)	низкая
2.2.6. ТТП при онкологических заболеваниях	плазмазамена не показана (лечение основного заболевания)	низкая

¹ высокая эффективность – 70–90% ремиссий, ² средняя – около 50%

Синдром Эванса. – Характеризуется сочетанием аутоиммунной тромбоцитопении и аутоиммунной гемолитической анемии. В типичных случаях положительная проба Кумбса подтверждает диагноз. Но ложноотрицательная проба Кумбса может затруднить диагностику этого заболевания. Для этого синдрома характерно отсутствие шистоцитов.

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

Септицемия (вызванная бактериями (β -стрептококк, менингококк), вирусами (цитомегаловирус), грибами (диссеминированный аспергиллёз), риккетсией (пятнистая лихорадка Скалистых гор) может проявляться тромбоцитопенией (особенно при возникновении ДВС-синдрома), в том числе и с геморрагическим синдромом, гемолизом, с наличием шистоцитов и полиорганной недостаточностью. Для уточнения диагноза необходимы: посевы крови, рентгенография легких, проба на прокальцитонин. В некоторых случаях трудно или невозможно разграничить эти заболевания, в такой ситуации целесообразно начинать одновременно плазмозамену и антибиотикотерапию.

Диффузные болезни соединительной ткани 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. Для системной красной волчанки характерны: Кумбс-положительная гемолитическая анемия, LE-клетки, антинуклеарные антитела. При диффузных болезнях соединительной ткани может возникать и вторичная ТТП.

ДВС-синдром. – При ДВС-синдроме могут быть выраженная тромбоцитопения, гемолиз с наличием шистоцитов, полиорганная недостаточность. Дифференциальная диагностика проводится на основании данных коагулограммы: удлинение протромбинового времени, АПТВ и положительные тесты паракоагуляции. Но дифференциация возможна не всегда, так как при ТТП может развиваться вторичный ДВС-синдром.

Злокачественная артериальная гипертензия характеризуется фибриноидным некрозом артериол, тяжёлым сосудистым поражением. Клинические проявления злокачественной артериальной гипертензии: тяжёлая гипер-

тензия (артериальное давление $\geq 200/140$ мм рт. ст.), энцефалопатия, застойная сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, отёк диска зрительного нерва. Злокачественная артериальная гипертензия может осложняться микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией. Наличие у таких больных четырёх элементов пентады ТТП (МАГА, тромбоцитопения, неврологические нарушения, поражение почек) осложняет диагностику. ТМА может возникнуть и при более низком артериальном давлении, и без отёка диска зрительного нерва [56]. После нормализации артериального давления происходит восстановление тромбоцитов и прекращение гемолиза. Частота возникновения: 1% пациентов с гипертензией [57].

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС). – Впервые КАФС выделил R.A. Asherson (ЮАР, 1992 год). Ряд авторов предлагает рассматривать КАФС как ТМА с антифосфолипидными антителами [58]. Диагностические критерии КАФС: вовлечение, по крайней мере, трёх органов/систем/тканей; манифестация одномоментно или в течение недели; гистологическое выявление окклюзии мелких сосудов как минимум в одном органе/ткани; лабораторное подтверждение наличия антифосфолипидных антител [59]. Для КАФС характерны: поражение почек (78%), сердца (66%), лёгких (56%), ЦНС (50%), кожи (50%), тромботические манифестации, включающие эмболию лёгочной артерии и глубокий венозный тромбоз, ДВС-синдром (25%) [60]. Микроваскулярная манифестация: почечная ТМА, респираторный дистресс-синдром, церебральные микротромбы и микроинфаркты, микротромбы в миокарде. Летальность очень высока – 48% [61]. В то же время, плазмазамениющая терапия эффективна у 73% пациентов [58]. Плазмазамена при возникновении ТМА при КАФС является терапией первой линии [58]. КАФС, протекающий без тромбозов крупных сосудов, практически неотличим от ТТП [62, 63]. Частота возникновения: 1% пациентов с антифосфолипидным синдромом [58].

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

Диссеминированные опухоли также могут имитировать ТТП, поэтому необходимо исключить онкологическую патологию, проводить биопсию костного мозга, особенно при неэффективности плазмазамены и атипичных клинических проявлениях.

“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, 1991), показало бóльшую эффективность плазмозамены по сравнению с инфузиями свежезамороженной плазмы: показатель выживаемости через 6 месяцев – 78,4% и 49,0%, соответственно ($p=0,002$) [17]. При плазмаферезе удаляется ингибитор металлопротеазы, а при вливании свежезамороженной плазмы или криосупернатантной плазмы этот фермент вводится в организм.

Алгоритм лечения приобретённой ТТП (рисунок 1) [15, 49], элементы, включённые в отдельные режимы терапии ТТП, выделены пунктиром.

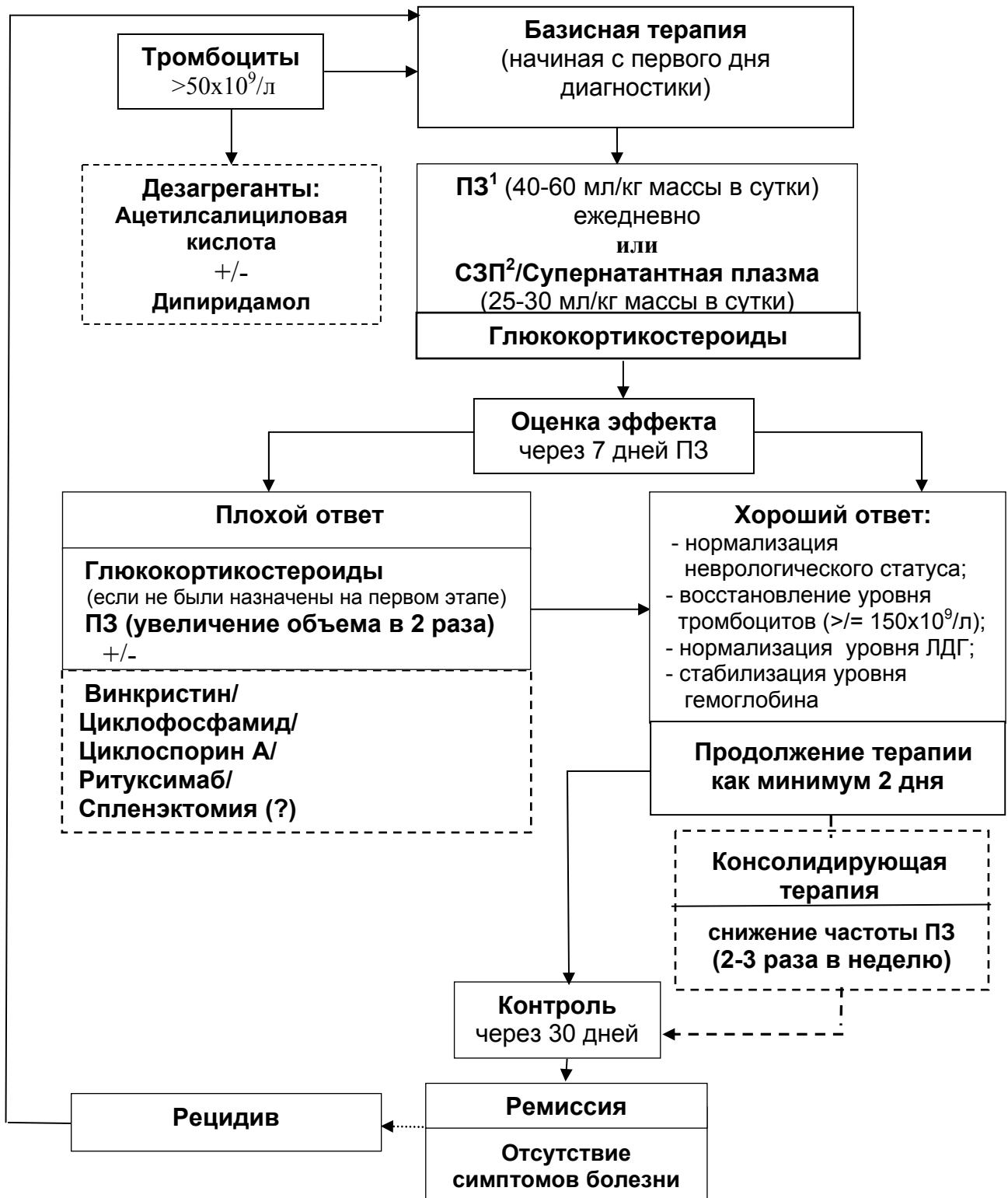
Базисная терапия ТТП. – Начать лечение желательно в течение первых суток болезни. Терапия должна включать плазмозамену – плазмаферез в объёме 40–60 мл/кг в сутки [15]. Необходимый объём плазмы при весе пациента 60 кг составляет 2400–3600 мл в сутки. В случае невозможности немедленной плазмозамены следует проводить инфузии больших доз свежезамороженной плазмы (или криосупернатантной): 25–30 мл/кг в сутки. По эффективности данная терапия в большинстве случаев сопоставима с плазмозаменой, однако, около 30% больных нуждаются в переводе на плазмозамену из-за перегрузки жидкостью [64].

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

Глюкокортикостероиды, учитывая сведения о роли аутоантител в развитии болезни, применяются в качестве иммунодепрессантов. Некоторые режимы в дополнение к плазмозамене с первого дня лечения ТТП предусматривают назначение глюкокортикостероидов (преднизолон (1–2 мг/кг массы) или пульс-терапия метилпреднизолоном (по 1 г в/в – 3 дня)) [49]. Ряд протоколов лечения предусматривает использование их при идиопатической ТТП с первого дня терапии [10]. Гормонотерапию продолжают до получения полного ответа, затем начинают медленное снижение дозы до отмены. Имеются данные о результативности монотерапии гормонами при лёгких формах ТТП [18].

Антитромбоцитарные агенты (деагреганты): низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–375 мг/сутки) могут назначаться, если количество тромбоцитов больше $50 \times 10^9/\text{л}$ [49, 65], часто – в сочетании с дипиридамолом (400 мг в сутки) [65].

Рисунок 1. Алгоритм терапии приобретённой ТТП



¹ПЗ – плазмазамена, ²СЗП – свежезамороженная плазма

В настоящее время активно изучается целесообразность применения ритуксимаба в качестве первой линии терапии у больных идиопатической ТТП в дополнение к плазмозамене и глюкокортикостероидам. Предварительные данные многоцентрового нерандомизированного исследования свидетельствуют об уменьшении доли пациентов с рефрактерной ТТП и снижении количества рецидивов при добавлении ритуксимаба к базисной терапии [66].

Вспомогательная терапия. – Трансфузии эритроцитов назначаются по клиническим показаниям. Трансфузии тромбоцитов обычно противопоказаны! Они могут усилить тромбообразование и привести к гибели пациента. Проводятся лишь при угрожающих жизни кровотечениях. При гемолизе возникает дефицит фолиевой кислоты, поэтому, по мнению ряда исследователей, препарат целесообразно назначать всем пациентам с ТТП [49]. Часть больных с почечной недостаточностью нуждается в проведении гемодиализа.

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 плазмозамены ежедневно до получения ответа на терапию, затем ещё в течение как минимум двух дней [49]. Нет клинических параметров, определяющих оптимальную продолжительность терапии. Больным с тяжёлым дефицитом ADAMTS-13 (<5%) в момент постановки диагноза из-за частых обострений необходима постепенная отмена плазмозамен [6].

После принятия решения о прекращении плазмозамены следует особенно внимательно следить за динамикой тромбоцитов. После отмены плазмозамены типично крайне быстрое обострение, проявляющееся падением тромбоцитов и требующее возобновления ежедневной плазмозаменной терапии (частота возврата болезни – 29–82%). Возможность отказа от плазмозамены у каждого конкретного пациента определяется опытным путём [15].

Такие обострения возникают у 7% больных с быстрым полным ответом на лечение (полное восстановление на пятый день терапии), у пациентов же с более медленным ответом частота подобных обострений достигает 77% [36].

Консолидирующая терапия. – С целью предотвращения ухудшения состояния больного в некоторых клиниках после получения ответа проводится консолидирующая терапия – снижение частоты плазмозамен до 2–3 раз в неделю [36]. Консолидация выполняется в течение 2–4 недель.

Обострение характеризуется нарастанием тромбоцитопении, возникновением других симптомов болезни после получения ответа на терапию на фоне проведения плазмозамены; возвращением тромбоцитопении после отмены плазмозамены в течение месяца. Обострение требует интенсификации

лечения. При развитии обострения на фоне преднизолона показана более интенсивная иммуносупрессивная терапия, например, ритуксимаб [6].

Рефрактерность к базисной терапии (плохой ответ) [6] фиксируется после 7 дней лечения при наличии персистирующей тромбоцитопении ($< 150 \times 10^9/\text{л}$) или повышенного уровня ЛДГ [49].

Лечение рефрактерной болезни. – Нет единой тактики лечения пациентов с рефрактерной ТТП. При отсутствии эффекта от плазмозамены целесообразно увеличить объём заменяемой плазмы в два раза [15]. Если до этого этапа лечения терапия не включала глюкокортикостероиды, после фиксации рефрактерности они назначаются [15]. В разных протоколах к плазмозамене и глюкокортикостероидам добавляются иммуносупрессивные препараты.

Винкристин. – При лечении рефрактерной к плазмозаменной терапии болезни используют винкристин: режим I: 4 введения по 1 мг через 3 дня (1^{-ый}, 4^{-ый}, 7^{-ой}, 10^{-ый} дни) [38, 67, 68]; режим II: 0,02 мг/кг (1^{-ый}, 5^{-ый}, 9^{-ый}, 13^{-ый} дни); режим III: 2 мг – 1 раз в неделю [67]; режим IV: первый курс: 1^{-ый} день – 2 мг, 4^{-ый} и 7^{-ой} дни – по 1 мг, через неделю проводят второй курс [68]. Ответ отмечается после первой недели терапии, иногда – уже через два дня после первой инъекции винкристина.

Циклофосфамид [69]. – Ежедневное введение циклофосфамида (1,5 мг/кг массы) или пульс-терапия (1 г/м²) дают эффект при тяжёлом течении, рефрактерном к плазмозамене.

Циклоспорин А [49, 70]. – Несмотря на увеличение риска возникновения посттрансплантационных ТМА при лечении циклоспорином, имеются сведения о его результативности при тяжёлой рефрактерности: режим I: 2–3 мг/кг массы; режим II: 5 мг/кг массы; режим III: 150 мг в сутки. Клинический и гематологический ответ отмечается через 7–14 дней после начала приёма препарата. Циклоспорин А нормализует ADAMTS–13, приводит к исчезновению ингибитора. Оптимальная продолжительность терапии не определена [49], хотя, по мнению некоторых авторов, она составляет 6 месяцев [70].

Ритуксимаб [71–73]. – На протяжении последних лет в зарубежной научной литературе публиковались работы, описывающие успешное применение ритуксимаба (1 раз в неделю по 375 мг/м² – от 2 до 13 введений) в сочетании с базисной терапией при тяжёлой рефрактерной ТТП в малых группах больных. Время до ответа после первой дозы препарата в среднем составляет 10 дней (5–32 дн.). Есть данные о сохранении ответа после лечения ритуксимабом более 79 месяцев [74].

Для женщин детородного возраста с ТТП в качестве дополнительного к базисной терапии иммуносупрессивного препарата предпочтительнее назначать ритуксимаб [5], чем, например, цитостатики.

Ремиссия определяется как устранение симптомов и невозобновление их в течение 30 дней при прекращении плазмозамены [15].

Рецидив – возвращение ТТП после достижения ремиссии. Для ТТП более характерно однократное рецидивирование, хотя могут возникать и множественные рецидивы с нерегулярными интервалами. Большинство фиксируется в течение года, через 4 года после начала болезни рецидивы развиваются редко. Однако, описаны случаи возврата болезни и через 13 лет после первого эпизода заболевания [5, 6, 34]. Частота рецидива у пациентов, достигших ремиссии – 11%–36% [15, 37, 75], при отдельных формах – 50–70% [10]. У большинства пациентов с тяжёлым дефицитом ADAMTS–13 (<5%) в полной ремиссии возникает рецидив [76]. Наличие антител к ADAMTS–13, выявляемых лишь у части больных идиопатической ТТП с тяжёлым дефицитом ADAMTS–13 (<5%), – фактор риска развития рецидива [77]. В группе пациентов с высоким титром антител в момент диагноза частота рецидива – 47%, при низком или неопределяемом уровне антител к ADAMTS–13 – 5% [78].

Рецидивирование каждые 3 недели характерно для наследственной формы ТТП (синдром *Upshaw-Schulman*) [20]. В ряде случаев заболевание проявляется у взрослых на фоне инфекции, оперативного вмешательства, беременности [5, 10, 49].

Индикаторы для ранней диагностики рецидива при идиопатической ТТП. – Роль результатов оценки уровня ADAMTS–13 и наличия антител к ADAMTS–13 в диагностике рецидива находится в стадии изучения. В последние годы получены данные, свидетельствующие об ассоциации низкого уровня ADAMTS–13 (<5%) и наличия антител (IgG) к ADAMTS–13 у больных в ремиссии с высоким риском рецидива. В небольших группах больных показано, что монотерапия ритуксимабом (1 инфузия в неделю по 375 мг/м² 4 раза) приводит к исчезновению антител, восстанавливает уровень ADAMTS–13 и предупреждает развитие рецидива [72]. Эти обнадеживающие результаты нуждаются в подтверждении в ходе больших рандомизированных исследований.

Кроме того, по данным, полученным в малых группах пациентов, мониторинг уровня ADAMTS–13 и антител к ADAMTS–13 у больных после острого эпизода ТТП позволяет выявить пациентов с начинающимся рецидивом. Назначение ритуксимаба в данной ситуации нормализует уровень ADAMTS–13 и снижает титры антител [79, 80].

Лечение рецидива ТТП. – Лечение рецидива аналогично начальной терапии и в большинстве случаев успешно благодаря ускоренному процессу диагностики и оперативному решению вопроса о проведении плазмазамены. Летальность при рецидивах минимальна.

Профилактика рецидива. – С целью снижения риска рецидива применяется спленэктомия, роль которой в лечении ТТП до сих пор дискутируется. Существуют данные об эффективности спленэктомии [81, 82] при рецидиве ТТП, кроме того, при рефрактерности к плазмазамене.

В последнее время появились материалы, свидетельствующие об эффективности ритуксимаба при профилактике рецидива ТТП [72, 79, 80, 83–86]. У части пациентов, лечившихся препаратом, нормализовалась активность ADAMTS–13 (однако не у всех она поддерживалась) и было отмечено исчезновение антител к ADAMTS–13 [79]. Предпринята попытка решения вопроса о продолжительности лечения ритуксимабом на основе результатов оценки уровня активности ADAMTS–13 и наличия антител класса IgG к ADAMTS–13 [87].

Лечение наследственной ТТП. – Инфузии плазмы (5–10 мл/кг) каждые 2–4 недели без плазмозамены должны предотвращать возникновение рецидива [5, 88].

Создан рекомбинантный человеческий ADAMTS–13, который даёт положительный эффект при добавлении к крови больного с врождённой формой ТТП, данные получены *in vitro* [89].

Характеристика терапии отдельных форм ТТП дана в таблице 1.

Динамика симптомов в процессе лечения. – Улучшение неврологической симптоматики наблюдается через 1–7 дней после начала терапии, медиана времени восстановления составляет 3 дня. Снижение уровня ЛДГ на 50% происходит через 1–20 дней, период нормализации колеблется в пределах от 2 до 22 дней. Рост количества тромбоцитов до $50 \times 10^6/\text{л}$ отмечается через 3–28 дней, период увеличения количества тромбоцитов до $150 \times 10^6/\text{л}$ – 3–32 дня. Для существенного снижения уровня креатинина требуется от 2 до 35 дней, для возврата уровня креатинина к базовому/ нормальному необходимо 8–36 дней [51]. Клинические симптомы исчезают в течение 24–72 часов после начала плазмозамены, предшествуя гематологическому ответу [36]. Для устранения симптомов болезни требуется от 3 до 36 плазмозамен [49].

Изучается возможность использования результатов анализа уровня ADAMTS–13 и наличия антител к ADAMTS–13 в оценке ответа на терапию. В малых группах больных получены данные об ассоциированности наличия ингибитора (антител к ADAMTS–13) в момент диагноза с более медленным ответом на плазмозамену, рефрактерностью и ранней летальностью. Больных с высоким уровнем активности ингибитора ADAMTS–13 предполагается рассматривать в качестве кандидатов для проведения более интенсивной иммуносупрессивной терапии [78, 90].

Возможные осложнения при проведении плазмозамены [13, 15]: 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). Летальность, связанная с плазмозаменами, составляет 2,4% [91].

Долгосрочные результаты терапии. – 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%) [65], у значительной части пациентов отмечается: слабость, ухудшение памяти, головная боль [34]. 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 [34]. Персистирующие кардиальные нарушения могут иметь место после выздоровления [43].

К группе тромботических микроангиопатий относится гемолитико-уремический синдром (ГУС).

ГЕМОЛИТИКО–УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Синдром впервые описан С.Е. von Gasser с соавторами (Швейцария, 1955 год) у детей с продромой в виде кровавой диареи, с тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и острой почечной недостаточностью. Установлена связь синдрома с энтерогеморрагической *Escherichia coli*, продуцирующей шига-токсин (взаимосвязь синдрома с инфекцией выявлена М.А. Кармали с коллегами в 1983 году). Большинство случаев (80%) вызвано серотипом *E. coli* 0157:H7. Кроме того, причиной ГУС могут быть другие серотипы кишечной палочки или *Shigella dysenteriae muna 1* [5]. Значительно реже заболевание возникает у взрослых пациентов. ГУС может развиваться вслед за диареей (эта форма традиционно обозначается как Д⁺ ГУС), но встречается и атипичная (“бездиарейная”) форма (так называемый Д⁻ ГУС) с более плохим прогнозом.

Классификация ГУС дана в таблице 2.

Типичный ГУС (ГУС, ассоциированный с Shiga-подобным токсином/ ассоциированный с диареей/ Д⁺ ГУС). – Эта форма – классическая, диагностируется она у 90% пациентов с этой патологией. Общая частота шига-токсин-ассоциированного ГУС оценивается как 2,1/ 100 тыс. населения в год [92]. Болеют в основном дети до 10 лет [5]. Инфицирование происходит через контаминированную пищу и воду. Средний интервал между инфицированием кишечной палочкой и болезнью составляет 3 дня (1–8 дн.) [92].

Заболевание обычно начинается со спастических болей в животе и поноса, который в течение двух дней становится кровавым у 70% заболевших. у 30–60% пациентов, у трети больных фиксируется лихорадка. Количество лейкоцитов в крови, как правило, повышено. ГУС в большинстве случаев диагностируется через 6 дней после начала диареи [92].

Для заболевания характерно острое начало МАГА, тромбоцитопении и поражения почек. Почечные симптомы включают: протеинурию, гематурию,

Таблица 2

КЛАССИФИКАЦИЯ ГУС, ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ [92, 93]

КЛАССИФИКАЦИЯ ГУС	ТЕРАПИЯ
1. ГУС, ассоциированный с шига-подобным токсином (типичный/ ассоциированный с диареей/ Д ⁺):	
1.1. <i>Escherichia coli</i>	поддерживающая терапия
1.2. <i>Shigella dysenteriae type 1</i>	поддерживающая терапия + антибиотики
2. ГУС, не связанный с шигатоксином (атипичный/ бездиарейный/ Д ⁻):	
2.1. ГУС на фоне инфекции:	
2.1.1. бактерии – <i>Streptococcus pneumoniae</i>	антибиотики (без плазмы)
2.1.2. вирус – ВИЧ	плазмозамена
2.2. лекарственный ГУС (противоопухолевые препараты, антикоагулянты, иммуносупрессивные препараты)	отмена лекарства + плазмозамена
2.3. ГУС, связанный с беременностью	плазмозамена
2.4. послеродовой ГУС	плазмозамена
2.5. ГУС на фоне аутоиммунных заболеваний	лечение основного заболевания, при СКВ ¹ + плазмозамена
2.6. идиопатический ГУС	плазмозамена
2.7. болезни регуляции комплемента:	
2.7.1. генетические болезни регуляции комплемента (мутации генов фактора Н, мембранного кофакторного протеина (CD46), фактора I),	плазмозамена
2.7.2. приобретённые болезни регуляции комплемента (антитела к фактору Н)	плазмозамена

¹СКВ – системная красная волчанка

артериальную гипертензию и олигурию/ анурию [5]. Иногда развивается полиорганная патология. Поражение ЦНС (включая инсульт, судороги и кому) возникает у 25% пациентов, может поражаться сердце, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, печень [92].

Лабораторные исследования выявляют нормальные или несколько удлинённые протромбиновое время и АПТВ. Содержание фибриногена в плазме нормальное или повышенное, концентрация продуктов деградации фибрина может быть увеличена. Уровень ADAMTS-13 при данной патологии нормальный [5]. Продуцирующую шига-токсин *E. coli* можно обнаружить в культурах кала. В исследовательских лабораториях проводят серологические тесты для выявления антител к *E. coli* 0157. Диагноз устанавливается на основании триады: МАГА, тромбоцитопения, поражение почек (острая почечная недостаточность развивается у 55–70% больных [92]).

Оптимальное лечение ассоциированного с диареей ГУС возможно при условии тщательного контроля баланса жидкости, электролитов и артериального давления. Положительный эффект от плазмозамены при D^+ ГУС не доказан [49]. Роль антибиотикотерапии в лечении инфекции *E. coli* не определена [5, 49].

Значительной части (70%) пациентов с D^+ ГУС требуются трансфузии эритроцитов, в проведении гемодиализа нуждаются 50% больных. Выздоровливает 70–80% детей. Несмотря на то, что летальность у младенцев и маленьких детей в развитых странах снизилась, когда диализ стал доступен, всё же 3–5% больных умирают во время острой фазы болезни, у 12% развивается терминальная ХПН, у 25% остаётся снижение клубочковой фильтрации (<80 мл/мин.) [92].

Типичный ГУС у взрослых отличается большей частотой неврологических осложнений и высокой летальностью (31–45%) [94, 95].

Атипичный ГУС (ГУС, не связанный с шигатоксином/ бездиарейный/ D^- ГУС). – У 50% пациентов болезнь обусловлена дисрегуляцией в системе комплемента, вызванной мутацией факторов H, I, B, мембранного кофакторного протеина (CD46) или аутоантителами против фактора H [96]. Кроме того, D^- ГУС может развиваться на фоне инфекции (*Streptococcus pneumoniae*, ВИЧ), после приёма лекарств, на фоне опухолей, после трансплантации органов и тканей, во время беременности, после родов, при аутоиммунных болезнях (системной красной волчанке, системной склеродермии, антифосфолипидном синдроме). Также может быть идиопатический атипичный ГУС [92].

При атипичном ГУС (идиопатический, связанный с беременностью, ассоциированный с ВИЧ, при дефиците факторов H, I, CD46) целесообразно применять свежемороженную плазму или проводить плазмозамену. Такая терапия при “бездиарейном” ГУС снизила летальность с 50% до 25% [92]. Прогноз при атипичном ГУС хуже, чем при D^+ ГУС. Семейные формы часто рецидивируют, в том числе после трансплантации почек [5].

Общая характеристика терапии при отдельных формах ГУС дана в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиника ТТП не имеет специфических черт, поэтому пациенты 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 и терапевтическое отделения. При диагностике ГУС, как правило, возникает меньше проблем, так как при развитии острой почечной недостаточности больные осматриваются врачами отделения гемодиализа, которые знакомы с данной патологией.

При обнаружении тромбоцитопении необходимо обратить внимание на наличие гемолиза, а при выявлении неиммунного гемолиза следует произвести подсчёт шистоцитов.

Рекомендуемые лабораторные исследования: полный анализ крови (тромбоциты, исследование мазка крови, подсчёт ретикулоцитов); коагулограмма (фибриноген и тесты паракоагуляции); печёночные пробы; анализ мочи; электролиты; креатинин; проба Кумбса; определение уровня ЛДГ; уровень гаптоглобина; антифосфолипидные антитела; антинуклеарные антитела; сердечные тропонины. 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 причин) является наличие как минимум двух симптомов: тромбоцитопения; микроангиопатическая гемолитическая анемия.

При возникновении подозрения на диагноз ТТП необходимо немедленно начать терапию: плазмозамена (40–60 мл/кг массы в сутки или, по крайней мере, инфузия свежезамороженной плазмы (до 30 мл/кг массы в сутки).

Активное информирование врачей об особенностях диагностики и принципах лечения этого опасного для жизни пациента заболевания должно способствовать раннему выявлению ТТП, обеспечению адекватности назначаемого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ahmed S., Siddiqui R.K., Siddiqui S.A., et al.* HIV associated thrombotic microangiopathy. *Postgrad. Med. J.* 2002; 78(923): 520–25.
2. *Bull Br.S., Breton-Gorius J.* Morphology of the erythron/Williams *Hematology*, 1995: 349–63.
3. *Lesesve J.-F., Salignac S., Lecompte T., Bordigoni P.* Automated measurement of schistocytes after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34(4): 357–62.

4. *George J.N.* Hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: defining a disorder. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(11): 917–8.
5. *Sadler J.E., Poncz M.* Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura/ Ch. 124. Antibody-mediated thrombotic disorders: idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia. *Williams Hematology, Seventh Edition, McGraw-Hill Medical, 2007: 2031–54.*
6. *George J.N., Terrell D.R., Swisher K.K., Vesely S.K.* Lessons learned from the Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome Registry. *J. Clin. Apheresis* 2008; 23(4): 129–37.
7. *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): 320–8.
8. *Moschcowitz 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): 353–5.
9. *Singer K., Bornstein F.P., Wile S.A.* Thrombotic thrombocytopenic purpura: hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood* 1947; 2(6): 542–54.
10. *George J.N.* Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(18): 1927–35.
11. *Terrell D.R., Williams L. A., Vesely S.K., 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(7): 1432–6.
12. *Matsumoto M., Uagi H., Ishizashi H., et al.* The Japanese experience of TTP/HUS: analysis of 290 patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2003; 102(11), abstract 2973.
13. *Nabhan Ch., Kwaan H.C.* Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol./Oncol. Clin. N. Am.* 2003; 17(1): 177–99.
14. *Scully M., Yarranton H., Liesner R., et al.* Regional UK TTP Registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br. J. Haematol.* 2008; 142(5): 819–26.
15. *George J.N.* How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96(4): 1223–9.
16. *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): 152–3.
17. *Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.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): 393–7.

18. *Bell W.R., Braine H.G., Ness P. M., Kikler T.A.* Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(6): 398–403.
19. *Moake J.L., Rudy C.K., Troll J.H., et al.* Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307(23): 1432–5.
20. *Moake J.L.* Idiopathic thrombotic thrombocytopenia purpura/ in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2004: 407–23.
21. *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): 4223–34.
22. *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): 4235–44.
23. *Fujikawa K., Suzuki H., McMullen B., Chung D.* Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2000; 98(6): 1662–6.
24. *Zheng X., Chung D., Takayma T.K., et al.* Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(44): 41059–63.
25. *Furlan M., Robles R., Galbucera M., et al.* Von Willebrand factor – cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(22): 1578–84.
26. *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): 1585–94.
27. *Bianchi V., Robles R., Alberio L., 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): 710–3.
28. *Studt J.-D., Kremer Hovinga A., Alberio L., 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): 325–32.
29. *Tsai H.-M.* Deficiency of ADAMTS13 and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 100(10): 3839–40.
30. *Lämmle B., Bianchi V., Alberio L., Furlan M.* ADAMTS13 and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 100(10): 3840–1.
31. *Remuzzi G., Galbusera M., Mannucci P.M.* ADAMTS13 in thrombotic microangiopathies. *Blood* 2002; 100(10): 3842.
32. *Wyrick-Glatzel J.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and ADAMTS–13: New insights into pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Lab. Med.* 2004; 35(12): 733–40.

33. *Miyata T., Kokame K.* New ADAMTS13 assays and clinical applications/ in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2004: 407–23.
34. *George J.N., Sadler J.E., Lämmle B.* Platelets: thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2002: 315–34.
35. *George J.N.* Thrombotic thrombocytopenic purpura - hemolytic uremic syndrome Newsletter. TTP-HUS 1999; N.5 (August). <http://moon.ouhsc.edu/jgeorge/TTPNEWS5.htm>
36. *Sarode R., Gottschall J.L., Aster R.H., McFarland J.G.* Thrombotic thrombocytopenic purpura: early and late responders. *Am. J. Hematol.* 1997; 54(2): 102–7.
37. *Dervenoulas J., Tsirigotis P., Bollas G., 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(2): 66–72.
38. *Suvajdžić-Vuković N., Budišin Ž., Elezović I.* The successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine: a case report. *Haema* 2005; 8(2): 300–3.
39. *George J.N.* Clinical course and long-term outcomes of thrombotic thrombocytopenic purpura/ in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2004: 407–23.
40. *Tuncer H.H., Oster R.A., Huang Sh.T., Marques M.B.* Predictors of response and relapse in a cohort of adults with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a single-institution experience. *Transfusion* 2007; 47(107): 107–14.
41. *George J.N., El-Harake M.* Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms/ *Williams Hematology*, 1995: 1290–315.
42. *Scully M., Yarranton H., Liesner R., et al.* The South East England Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry. *Blood* 2006; 108(11), abstract 1064.
43. *Hawkins B.M., Abu-Fadel M., Vesely S.K., George J.N.* Clinical cardiac involvement in thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review *Transfusion* 2008; 48(2): 382–90.
44. *Hughes Cl., Scully M., Huntley, N., et al.* Review of cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with IgG antibodies to ADAMTS–13. *Haematologica* 2008; 93(s1); abstract 1448.
45. *Wahla A.S., Ruiz J., Noureddine N., et al.* Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura. A single center experience and literature review. *Europ. J. Haematol.* 2008; 81(4): 311–6.
46. *Patschan D., Witzke O., Dührzen U., et al.* Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies--clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21(6): 1549–54.
47. *Баркаган З.С.* Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988.– 528 с.

48. *Burns E.R., Lou Y., Pathak A.* Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 2004; 75(1): 18–21.
49. Guidelines of the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br. J. Haematol.* 2003; 120(4): 556–73.
50. *Moake J.L.* Thrombotic microangiopathies. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(8): 589–600.
51. *Thompson C.E., Damon L.E., Ries C.A., Linker C.A.* Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood* 1992; 80(8): 1890–5.
52. *George J.N., Li X., McMinn J.R., et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome following allogeneic HPC transplantation: diagnostic dilemma. *Transfusion* 2004; 44(2): 294–304.
53. *Kanamori H., Takaishi Y., Takabayashi M., et al.* Clinical significance of fragmented red cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Int. J. Hematol.* 2003; 77(2): 180–4.
54. *Zomas A., Saso R., Powles R., et al.* Red cell fragmentation (shistocytosis) after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22(8): 777–80.
55. *Ruutu T., Barosi G., Benjamin R.J., et al.* Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 2007; 92(1): 95–100.
56. *Egan J.A., Bandarenko N., Hay S.N., et al.* Differentiating thrombotic microangiopathies induced by severe hypertension from anemia and thrombocytopenia seen in thrombotic thrombocytopenia purpura. *J. Clin. Apheresis* 2004; 19(3): 125–9.
57. *Khanna A., McCullough P.A.* Malignant hypertension presenting as hemolysis, thrombocytopenia, and renal failure. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003; 4(4): 255–9.
58. *Espinosa G., Bucciarelli S., Cervera R., et al.* Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann. Reum. Dis.* 2004; 63(6): 730–6.
59. *Asherson R.A., Cervera R., de Groot P.G., et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12(7): 530–4.
60. *Levine J.S., Branch D.W., Rauch J.* The antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(10): 752–63.
61. *Rand J.H.* The antiphospholipid syndrome. *Hematology* 2007: 136–42.
62. *Asherson R.A.* New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: "PRE-APS" (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes ("MAPS"). *Autoimmun. Rev.* 2006; 6(2): 76–80.
63. *Ашерсон Р.А.* Варианты антиосфолипидного синдрома: несколько новых концепций? *Тер. архив* 2008; 5: 83–5.

64. *Coppo P., Bussel A., Charrier S., 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.
65. *Shumak K.H., Rock G.A., Nair R.C.* Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122(8): 569–72.
66. *Scully M., Cavenagh J., Hunt B. et al.* A Phase II study to assess the safety, efficacy and tolerability of rituximab in combination with plasma exchange in patients with acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110(11), abstract 1303.
67. *Bobbio-Pallavicini E., Porta C., Centurioni R., 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): 222–6.
68. *Ferrara F., Copia C., Annunziata M., et al.* Vincristine as salvage treatment for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann. Hematol.* 1999; 78(11): 521–3.
69. *Allan D.S., Kovacs M.J., Clark W.F., et al.* Frequently relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cytotoxic immunosuppressive therapy. *Haematologica* 2001; 86(8): 844–50.
70. *Cataland S.R., Jin M., Zheng X.L., et al.* An evaluation of cyclosporine alone for the treatment of early recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb. Haemost.* 2006; 4(5): 1162–4.
71. *Gutterman L.A., Kloster B., Tsai H.M., et al.* Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol. Dis.* 2002; 28(3): 385–91.
72. *Fakhouri F., Vernant J.-P., Veyradier A., 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): 1932–7.
73. *Fakhouri F., Deroure B., Hummel A.* A new treatment for TTP? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21(3): 577–9.
74. *Jasti S., Coyle Th., Gentile T., et al.* Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: A report of 12 cases and review of literature. *J. Clin. Apheresis* 2008; 23(5): 151–6.
75. *Tsai H.-M.* Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Mol. Med.* 2002; 80(10): 639–47.
76. *Jin M., Casper T.C., Cataland S.R., et al.* Relationship between ADAMTS13 activity in clinical remission and the risk of TTP relapse. *Br. J. Haematol.* 2008; 141(5): 651–8.
77. *Peyvandi F., Lavoretano S., Palla R., et al.* ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 2008; 93(2): 232–9.

78. Zheng X.L., Kaufman R.M., Goodnough L.T., Sadler J.F. 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): 4043–9.
79. Scully M., Starke R., Mackie I., Machin S.J. Acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: predicting relapse and response to treatment. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 1059.
80. von Auer Ch., Hess G., Scharrer I. Prevention of complete TTP relapses by immediate initiation of rituximab treatment. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110(11), abstract 3203.
81. Aqui N.A., Stein S.H., Konkle B.A., et al. Role of splenectomy in patients with refractory or relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Clin. Apheresis*. 2003; 18(2): 51–4.
82. Kremer Hovinga J.A., Studt J.D., Demarmels Biasiutti F., et al. Splenectomy in relapsing and plasma-refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2004; 89(3): 320–4.
83. Chemnitz J., Draube A., Scheid C., et al. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am. J. Hematol.* 2002; 71(2): 105–8.
84. Ahmad A., Aggarwal A., Sharma D., et al. Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am. J. Hematol.* 2004; 77(2): 171–6.
85. Zheng X., Pallera A.M., Goodnough L.T. et al. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138(2): 105–8.
86. Scully M.A., Liesner R., Cavenagh J., et al. Rituximab in the treatment of acute refractory and chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: results from 28 patients. *Haematologica/ Hematol. J.* 2006; 91(s1), abstract 514.
87. Scully M., Cavenagh J., Hunt B. et al. A Phase II study to assess the safety, efficacy and tolerability of rituximab in combination with plasma exchange in patients with acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110(11), abstract 1303.
88. Furlan M., Lämmle B. Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura--new insights into underlying biochemical mechanisms. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15(8): 1112–4.
89. Antoine G., Zimmermann K., Plaimauer B., 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): 821–4.
90. Coppo P., Wolf M., Veyradier A., et al. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2006; 132(1): 66–74.

91. George J.N., Kremer Hovinga J.A., Terrell D.R., et al. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome Registry: the Swiss connection. *Eur. J. Haematol.* 2008; 80(4): 277–86.
92. Noris M., Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16(4): 1035–50.
93. Besbas N., Karpman D., Landau D., et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int.* 2006; 70(3): 423–31.
94. Karpac Ch.A., Li X., Terrell D.R., et al. Sporadic bloody diarrhoea-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome: an adult and paediatric comparison. *Br. J. Haematol.* 2008; 141(5): 696–707.
95. Dundas St., Todd W.T., Stewart A.L., 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): 923–31.
96. Zheng X.L., Sadler J.E. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu. Rev. Pathol.* 2008; 3: 249–77.