

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (болезнь Мошковица)

Л.Б. Филатов

Екатеринбургский Консультативно-Диагностический Центр

Американский клиницист и патолог Eli Moschcowitz 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. Его статья с описанием обнаруженной острой болезни, названной в дальнейшем болезнью (или синдромом) Мошковица, появилась в 1925 году в журнале “Archives of Internal Medicine”. Она неоднократно переиздавалась, в том числе в 2003 году в “The Mount Sinai Journal of Medicine” [1]. В 1947 году в медицинскую практику введён термин “тромботическая тромбоцитопеническая пурпура”, активно использующийся в последние десятилетия [2].

Частота возникновения тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) в США: 4–11 случаев год/ млн. жителей [3, 4]. Соотношение идиопатической и вторичной формы ТТП в структуре приобретённой ТТП в Регистре Японии – 51% и 49% [5]. Описаны случаи развития ТТП у пациентов в возрасте от 0 до 90 лет, медиана возраста – 35 лет, чаще возникает у женщин [6, 7].

В зарубежной литературе есть работы, анализирующие десятки и даже сотни больных ТТП [5, 8–12]. Отечественными же специалистами описаны единичные случаи заболевания, базирующиеся в основном на данных аутопсии [13–17]. 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% [18]. 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: 19].

История поиска способа лечения, позволяющего спасти жизнь больных, включает несколько этапов. E. Moschcowitz в своей статье (1925 год) ссылается на доктора (M. Lederer), сообщившего ему о 4 подобных больных, быстро восстановившихся после одной гемотрансфузии. В 1959 году была описана (M.A. Rubinstein с соавторами) “необычная ремиссия”, полученная благодаря кровезаменной терапии, у одиннадцатилетней девочки, восстановившейся после глубокой комы. В 1976 году были опубликованы (R.M. Vukowski с коллегами) результаты проводившегося с 1961 года лечения кровезаменой: терапия была успешной у 7 человек из 13 пациентов. В 1977 году

J.J. Byrnes и М. Khurana описали случай рецидивирующей ТТП, при которой была эффективна замена крови. Однажды вместо цельной крови больному были введены отмывые эритроциты в растворе альбумина, что привело к рецидиву болезни, который был купирован инфузией свежей плазмы. В дальнейшем пациент поддерживался свежей, а впоследствии – свежезамороженной и криосупернатантной (остающейся после извлечения криопреципитата) плазмой [20].

Накопленный опыт послужил основой для выработки нового подхода к лечению фатальной до конца 70-х годов болезни, когда в качестве терапии стали использоваться инфузии плазмы и плазмозамена. Трансформация взгляда на лечение ТТП позволила добиваться выздоровления 70–91% больных [21, 22].

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 [23]; по размеру они были подобны тем, которые секретируются мегакариоцитами и эндотелиальными клетками, а содержатся в α -гранулах тромбоцитов и тельцах Weibel–Palade эндотелиальных клеток [24]. 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 [25, 26]. Впоследствии (2001 г. [27, 28]) 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 [29, 30]. Описаны единичные случаи выявления антител к ADAMTS–13 класса IgA/IgM [31].

При наследственной ТТП дефицит ADAMTS–13 вызван мутацией гена *ADAMTS–13*, известно более 80 мутаций [32].

Снижение активности ADAMTS–13 выявлено при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС–синдром), при циррозе печени, уремии, острых воспалительных заболеваниях, в послеопера-

ционном периоде, гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа. Но во всех перечисленных случаях уровень активности ADAMTS-13 $> 10\%$ [30, 33–37] (в зависимости от метода оценки норма – 50–178% [38], подробнее о методах см. [39]).

Величина этого показателя $< 5\%$ специфична для ТТП [40], 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 развёрнутая клиника.

Е.Л. Amorosi и J.E. Ulmann выявили характерную для ТТП **классическую пентаду** [цит. по: 18], её элементы:

1. тромбоцитопения, часто тяжёлая (100% [41–46]): 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% [41–46]): снижение гемоглобина (40–80 г/л); ретикулоцитоз; шистоциты (фрагментированные эритроциты) в мазке крови; гипербилирубинемия (за счёт непрямой фракции); отрицательный прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса); повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ, отражает как степень гемолиза, так и ишемию тканей); снижение уровня гаптоглобина в сыворотке;

3. неврологические нарушения (92–59% [41–46]): 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% [41–46]): 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% [41–46]) 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 [20, 45–47].

До недавнего времени поражение сердца не считалось типичным для ТТП. Такие симптомы как сердцебиение, одышка (7–29,3% больных ТТП [47]) объяснялись анемией [48]. 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 [49].

Инфаркт миокарда диагностирован у 15,3%–20% больных с ТТП [50]. Диагноз инфаркт миокарда у пациентов с идиопатической ТТП, установленный по данным электрокардиографии (ЭКГ) и увеличению уровня тропонина I (>1 нг/мл), зафиксирован в 40,6% случаев через 2–11 дней после постановки диагноза ТТП и начала терапии плазмозаменой, характеризуется высокой летальностью (46%) [51].

У пациентов с острой ТТП развивается “молчащий инфаркт миокарда” [50], лишь 57% больных ТТП с инфарктом миокарда имеют симптомы типичной миокардиальной ишемии [51].

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 [48].

Согласно последним данным, поражение сердца в момент диагностики ТТП отмечается у 42% пациентов [7].

У больных ТТП описывают внезапную сердечную смерть, кардиогенный шок, аритмии. Поражение миокарда может быть нераспознанной причиной смерти при ТТП [48]. По данным аутопсии, поражение сердца было обнаружено в 76,4%–100% случаев [50].

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% [52]), артериальная гипертензия (редко).

Примером клинико-лабораторной презентации ТТП может быть история болезни пациентки 27 лет. Начало заболевания было острым: появились резкая слабость, головокружение, рвота “кофейной гущей”. В тот же день она была госпитализирована в хирургическое отделение с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение. При осмотре выявлена повышенная температура ($37,7^{\circ}$), на коже конечностей обнаружена обильная геморрагическая сыпь. Данные лабораторных исследований были следующими: гемоглобин – 66 г/л, гематокрит – 0,18, билирубин – 44,0 (прямой – 6,0) мкмоль/л, в общем анализе мочи – эритроциты 40–60 в поле зрения. При эндоскопии данных за кровотечение желудка не выявлено. На следующий день больная была переведена в

отделение реанимации в связи с нарастающими явлениями энцефалопатии (сопор с периодами психомоторного возбуждения). Результаты лабораторных исследований: гемоглобин – 83 г/л, эритроциты – $2,40 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 50×10^9 /л, лейкоциты – $14,1 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 1%, метамиелоциты – 4%, палочкоядерные нейтрофилы – 10%, сегментоядерные нейтрофилы – 71%, лимфоциты – 10%, моноциты – 4%, СОЭ – 40 мм/час. В миелограмме, сделанной на второй день болезни, обнаружено большое количество мегакариоцитов и эритрокариоцитов.

Проводимая терапия (преднизолон (1 мг/кг), инфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) и эритроцитарной массы, цефазолин (4 г в сутки), фолиевая кислота) дала быстрый положительный эффект: восстановилось сознание, нормализовалась температура, прекратился геморрагический синдром. Через девять дней после начала лечения состояние больной было удовлетворительным, анализ крови нормализовался.

Данный случай демонстрирует классическую картину ТТП с пентадой (тромбоцитопения, гемолитическая анемия (хотя не был произведён подсчёт ретикулоцитов и шистоцитов), поражение центральной нервной системы (сопор, судороги), поражение почек (микрогематурия), лихорадка), элементы которой проявились в течение двух дней с момента начала болезни.

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 [53].

Количество шистоцитов при ТТП: в среднем – 8,35% от общего количества эритроцитов (1–18,4%, норма: 0–0,27%) [54]. В течение первых двух дней в крови больных ТТП шистоцитоза может не быть [54, 55]. Утверждается, что достаточным аргументом в пользу ТТП является доля шистоцитов, значительно превышающая 1% от общего количества эритроцитов [24, 54].

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 [52], так и для большинства (80%) пациентов с идиопатической ТТП [7, 52]. Кроме того, у части больных идиопатической ТТП с тяжёлым дефицитом ADAMTS–13 (<5%) определяются антитела к ADAMTS–13 [7, 52]. 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) [51]. При повышенном уровне тропонина больному должна быть выполнена эхокардиография и требуется кардиомониторирование [56].

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 [18, 21], сочетание которых (диада), при условии отсутствия других клинически установленных причин заболевания, считается достаточным основанием для диагноза ТТП. **Диагностическая диада ТТП:**

1. тромбоцитопения;
2. микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия [18].

Некоторые авторы считают, что диагноз ТТП может быть определен при наличии тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии в сочетании с повышенной активностью ЛДГ в сыворотке крови [57].

Определение минимально достаточных для диагностики ТТП признаков болезни обусловило рост количества выявленных больных (частота возникновения классической пентады: 14–77% [42, 58]); 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: ускорила диагностика, сократился период от возникновения заболевания до начала терапии. О влиянии оперативности диагностики и, как следствие, быстро 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 (ИТП) 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, 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;

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 центральной нервной системы может расцениваться как кровоизлияние в головной мозг. Проводимая терапия глюкокортикостероидами в такой ситуации, как правило, неэффективна.

Иллюстрацией ошибочной трактовки клинико-лабораторных признаков ТТП является история больного 15 лет. Заболевание проявилось повышением температуры до $38,0^{\circ}$ – $38,5^{\circ}$, кровоизлияниями на коже и слизистой полости рта. Кровоточивость нарастала, начались носовые кровотечения, появился чёрный стул. Через два дня после первых симптомов он был госпитализирован в оториноларингологическое отделение по поводу носового кровотечения. Кровотечение было остановлено посредством задней тампонады носа. На 4^{-ый} день болезни, в связи с выявленной тромбоцитопенией, пациент был переведен в гематологическое отделение. Он жаловался на носовое кровотечение, геморрагии на коже, темную мочу, слабость, головокружение, одышку, повышенную температуру ($38,3^{\circ}$). Больной был в тяжелом состоянии, заторможен. При осмотре обнаружены петехии на коже рук, ног, груди, живота, слизистой ротоглотки, выявлена субиктеричность склер. Печень и селезенка у пациента не пальпировались. После анализа пунктата грудины, зафиксировавшего большое количество мегакариоцитов, дежурным врачом был поставлен диагноз: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и начата терапия, включающая преднизолон (200 мг в/в) и СЗП (2,5 л в сутки, 50 мл/кг).

Лабораторно-инструментальные исследования. Общий анализ крови: эритроциты – $2,28 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 75 г/л; ретикулоциты – 6,4%; тромбоциты – 10×10^9 /л; лейкоциты – $6,8 \times 10^9$ /л; эозинофилы – 2%; палочкоядерные нейтрофилы – 5%; сегментоядерные нейтрофилы – 42%; лимфоциты – 40%; моноциты – 11%; нормобласты – 5/100; СОЭ – 4 мм/час. Проба Кумбса – отрицательная, билирубин – 51,0 (прямой – 7,0) мкмоль/л, креатинин – 0,08 ммоль/л. Тесты паракоагуляции: этаноловый – отрицательный, протамин-сульфатный – отрицательный, ортофенантролиновый тест – в пределах нормы. Общий анализ мочи: цвет красный, удельный вес – 1014, белок – 0,4 г/л, эритроциты – в большом количестве.

Лечение преднизолоном и СЗП (1,5 л в сутки, 30 мл/кг, ежедневно) больного с клиническим диагнозом идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура продолжалось.

Динамика симптомов в процессе лечения была следующей: в течение суток прекратилась кровоточивость, самочувствие пациента улучшилось; через 2 дня температура стала субфебрильной; через 4 дня терапии нормализовался цвет мочи; 8^{-ой} день – прекратилась гематурия; 15^{-ый} день – нормализо-

валось количество тромбоцитов, гемоглобин повысился до 96 г/л, 25^{-ый} день – нормализовался уровень билирубина. Он был выписан на 28^{-ой} день в удовлетворительном состоянии с диагнозом ИТП.

Впоследствии при анализе его истории болезни на основании тромбоцитопении, неиммунной гемолитической анемии, лихорадки, поражения почек (протеинурия, гематурия), поражения центральной нервной системы (заторможенность) была диагностирована ТТП. При дальнейшем наблюдении в течение 36 месяцев рецидива болезни не было. Необходимо отметить, что тяжесть состояния больного при поступлении в клинику обусловила длительное лечение его свежезамороженной плазмой, которая не показана при диагнозе ИТП.

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 [59–61]. Это существенно осложняет постановку диагноза ТТП.

В литературе описаны 28 различных критериев диагноза посттрансплантационной тромботической микроангиопатии. 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 тромботической 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 <50x10⁹/л или сокращение количества тромбоцитов на 50% и более); внезапное и постоянное увеличение активности ЛДГ; снижение уровня гемоглобина или увеличение потребности в трансфузиях; снижение гаптоглобина в сыворотке [62].

КЛАССИФИКАЦИЯ ТТП. – Общая характеристика классификации ТТП представлена в таблице 1. Существующие Регистры ТТП дают возможность выявить соотношение форм ТТП. В Регистре Японии распределение 213 пациентов по формам приобретённой ТТП следующее: идиопатическая ТТП – 50,7%; ТТП, связанная с беременностью – 4,2%; лекарственная ТТП – 3,8%; ТТП после трансплантации костного мозга (ТКМ) – 8,9%; ТТП при аутоиммунных заболеваниях – 20,2%; ТТП при злокачественных опухолях – 9,8%; другие формы – 2,4% [5].

Общая характеристика 348 пациентов из Регистра ТТП–ГУС (гемолитико–уремический синдром) Оклахомы (1989–2006 гг.) такова: идиопатическая ТТП – 40,2%, ТТП, связанная с беременностью – 7,5%, лекарственная ТТП –

12,6% (иммуноопосредованная – 7,5%, дозозависимая – 5,1%); ТТП после ТКМ – 6,6%, ТТП на фоне инфекции (с кровавой диареей) – 7,0%, ТТП на фоне других заболеваний/ альтернативные диагнозы (аутоиммунные заболевания, сепсис, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и др.) – 26,1% [65].

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 активности ЛДГ, уровня 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.

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. При пароксизмальной ночной гемоглобинурии шистоцитов нет, анемия и тромбоцитопения обычно сочетаются с лейкопенией. Гистологическое исследование костного мозга, как правило, выявляет снижение клеточности. Диагноз пароксизмальная ночная гемоглобинурия подтверждают: сахарозная проба, проба Хема, обнаруженное при иммунофенотипировании снижение или отсутствие экспрессии CD55 и CD59 на эритроцитах.

Мы наблюдали больную (15 лет), обратившуюся к терапевту по поводу появления тёмной мочи. После выполнения внутривенной урографии у пациентки развилась анурия, в связи с этим она была госпитализирована в отделение гемодиализа. При обследовании были выявлены: внутрисосудистый гемолиз (анемия с ретикулоцитозом, свободный гемоглобин в сыворотке крови, гипербилирубинемия за счёт непрямой фракции, свободный гемоглобин в моче) и тромбоцитопения. Был диагностирован гемолитико–уремический синдром и начат гемодиализ. После восстановления диуреза у больной сохранялись анемия и тромбоцитопения, было обращено внимание на умеренную лейкопению в анализе крови. При выписке из стационара с диагнозом гемолитико-уремический синдром пациентке была рекомендована консультация гематолога. В дальнейшем на основании результатов исследований

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ФОРМ И ВИДОВ ТТП

ПАТОГЕНЕЗ	ФАКТОРЫ РИСКА	КЛИНИКА	ТЕЧЕНИЕ
НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТТП [3, 5, 7, 24, 40, 52, 55, 63]			
Мутация гена приводит к дефициту ADAMTS–13	Манифестирует чаще в детстве, у 16% больных – в возрасте 18 лет и старше, после инфекции, операции, во время беременности	У взрослых больных развивается типичная клиническая картина неотличимая от клиники идиопатической ТТП	Рецидивы возникают каждые 3 недели, но могут быть длительные и нерегулярные интервалы
ПРИОБРЕТЁННАЯ ТТП			
ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТТП [3, 5, 7, 52, 55, 64]			
Тяжёлый дефицит (<5%) ADAMTS–13, вызванный ингибирующим действием аутоантител, у 80% больных	Чаще развивается у молодых женщин, ожирение – фактор риска.	Поражение ЦНС возникает у 50–70% больных, лихорадка и ОПН (<10%) – редко	Частота обострений – 21%. Рецидивы развиваются у 20%–50% больных.
ТТП, СВЯЗАННАЯ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ [3, 65–68]			
Тяжёлый дефицит (<5%) ADAMTS–13 с наличием антител у части больных.	64–74% случаев возникает в перинатальном периоде.	Может быть неотличима от преэклампсии, HELLP–синдрома	Рецидивы при последующей беременности – 13,9–58,9%
ТТП ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ [3, 52, 66, 69–74]			
Высокая активность аутоиммунного процесса (СКВ, ССД, АФС и др.), уровень ADAMTS–13 обычно нормальный, у части больных – аутоиммунный дефицит ADAMTS–13	На фоне аутоиммунного процесса – 61%, одновременная манифестация – 26%, острый эпизод ТТП может предшествовать развитию аутоиммунного заболевания	Высокая частота тяжёлых поражений ЦНС (71%) и почек (часто развивается ОПН)	Хроническое течение
ТТП НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ			
ТТП, ассоциированная с <i>E. coli</i> O157:H7 [75–77]			
Повреждение почечного эндотелия шигатоксином, продуцируемым энтерогеморрагической кишечной палочкой, дефицита ADAMTS–13 нет.	Женский пол (81%), белая раса (95%)	Эпизоду ТТП предшествует геморрагический энтероколит. У детей развивается типичный ГУС. У взрослых пациентов: частота поражения ЦНС – 81% (67% – тяжёлое), ОПН – 62%, лихорадка – 4,8%. Потребность в гемодиализе – 43% больных.	Частота обострений – 6%. Рецидивы не характерны
ТТП на фоне ВИЧ [78–85]			
Тяжёлый дефицит ADAMTS–13 (<5%) у 58% пациентов. На ранней стадии ВИЧ инфекции – 38% больных с дефицитом ADAMTS–13, вызванным антителами; на более поздней стадии описаны больные без антител к ADAMTS–13 (предполагается прямое повреждение эндотелиальных клеток вирусом).	Чаще развивается у больных в поздней стадии заболевания с низким уровнем CD4 и наличием других осложнений ВИЧ.	У большинства больных манифестирует на фоне других осложнений ВИЧ инфекции. ТТП является первой манифестацией ВИЧ инфекции у 28% больных. Классическая пентада развивается у 60%.	Рецидивирует реже, чем при идиопатической форме ТТП. Течение зависит от стадии ВИЧ инфекции, возможно достижение длительной (более 5 лет) ремиссии
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТТП			
Лекарственная аутоиммунная ТТП [3, 52, 86–92]			
Иммуноопосредованная лекарственная токсичность, приводящая к появлению антител и тяжёлому дефициту ADAMTS–13 у большинства пациентов с ТТП после приёма тиклопидина (80,6%), и у части – с ТТП после клопидогреля. При хинин – индуцированной ТТП – “хинин-зависимые” антитела к тромбоцитам, эндотелию и др. клеткам, уровень ADAMTS–13 нормальный	Тиклопидин: продолжительность приёма до развития ТТП >14 дней – 90,3%. Клопидогрель: продолжительность приёма до развития ТТП <= 14 дней – 74,3%.	При ТТП после приёма тиаопиридинов поражение ЦНС – у 50% больных, ОПН – у 28%, лихорадка – у 26%. ТТП после хинина: почти у всех больных – ОПН, поражение ЦНС – 70%, лихорадка – 52,9%.	Рецидивирует только при повторном приёме лекарств
Лекарственная дозозависимая ТТП [3, 40, 52, 65, 93, 94]			
Токсическое действие на эндотелий, уровень ADAMTS–13 нормальный	Циклоспорин А, Такролимус, Митомидин С, Гемцитабин (кумулятивная доза – 9–56 г/м ²)	Диагноз часто устанавливают на основании выявленной при исследовании биоптата почек почечной ТМА	Не рецидивирует
ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ ТТП [59–62, 95–99]			
Поражение эндотелия, уровень ADAMTS–13 нормальный	Высокодозная ПХТ, ТОТ, циклоспорин А, острая РТПХ, генерализованная инфекция	Преобладает почечная ТМА	Не рецидивирует
ОПУХОЛЕВАЯ ТТП [66, 100–103]			
Патогенез неизвестен, уровень ADAMTS–13 нормальный	80% случаев возникает на фоне муцинопродуцирующей аденокарциномы (желудка, молочной железы)	Тяжёлый гемолиз, являющийся манифестацией опухоли у трети больных	Прогноз неблагоприятный

ЦНС – центральная нервная система; HELLP–синдром: hemolysis (H – гемолиз), elevated liver enzymes (EL – увеличение печёночных ферментов), low platelet count (LP – низкое количество тромбоцитов); СКВ – системная красная волчанка; ССД – системная склеродермия; АФС – антифосфолипидный синдром; ОПН – острая почечная недостаточность; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ТМА – тромботическая микроангиопатия; ТКМ – трансплантация костного мозга; ПХТ – полихимиотерапия; ТОТ – тотальное облучение тела; РТПХ – реакция “трансплантат против хозяина”

(положительный сахарозный тест и проба Хема) был установлен диагноз: пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

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 центральной нервной системы и почек. В первую очередь это касается системной красной волчанки. Для системной красной волчанки характерны: Кумбс–позитивная 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.

Приведём пример сложной диагностики ТТП у больной (29 лет) с лабораторными признаками ДВС–синдрома, значительно затруднившими постановку диагноза. Пациентка поступила в гематологическое отделение на 14^{-ый} день после самостоятельных родов. Состояние больной было крайне тяжелым (сопор, психомоторное возбуждение, петехии на коже, маточное кровотечение). За три дня до поступления в клинику у женщины появились геморрагии на коже, за два дня до госпитализации была отмечена выраженная сонливость, температура не измерялась. Данные лабораторных исследований были следующими: гемоглобин – 54 г/л, эритроциты – $2,16 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 50×10^9 /л, лейкоциты – $14,1 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 4%, метамиелоциты – 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 7%, сегментоядерные нейтрофилы – 57%, лимфоциты – 21%, моноциты – 10%; в миелограмме было обнаружено большое количество мегакариоцитов. Дежурным врачом была диагностирована идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

Невропатолог, консультировавший больную, не исключил возможность кровоизлияния в головной мозг. Психомоторное возбуждение, возникшее при проведении пункций и инъекций, не позволило сделать люмбальную пункцию.

Пациентке были назначены: пульс-терапия метипредом (500 мг), трансфузии СЗП (500 мл) и эритроцитарной массы. Кроме того, проводилась седативная терапия.

Во второй половине дня появилась лихорадка ($38,5^{\circ}$), был сделан посев крови и начата антибиотикотерапия.

Коагулограмма зафиксировала выраженное снижение протромбинового индекса (ПТИ) – 66%, этаноловый тест был положительным.

Маточное кровотечение на фоне проводимой терапии уменьшилось, не было свежих петехий на коже, в остальном – без динамики.

Утром второго дня госпитализации больная была осмотрена гинекологами, поставившими диагноз: септический метроэндометрит после самостоятельных родов, флебит вен матки и таза. Учитывая лихорадку ($39,5^{\circ}$), лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом до метамиелоцитов, ДВС–синдром с потреблением факторов свертывания по коагулограмме, имеющийся очаг инфекции, был поставлен диагноз: сепсис и ДВС–синдром с потреблением факторов свертывания. Наличие идиопатической тромбоцитопенической пурпуры считалось маловероятным.

Причина нарушения сознания у больной не была ясна. В качестве версий рассматривались: геморрагии в головной мозг, менингит.

Вывод невропатолога после повторного осмотра – кома. В результате люмбальной пункции был получен прозрачный ликвор.

Проба Кумбса была отрицательная.

Больную перевели в отделение реанимации. Лабораторно-инструментальные исследования: рентгенологическое исследование легких патологии не выявило; при магнитно-резонансной томографии данных, свидетельствующих об ишемическом инсульте и кровоизлиянии, не обнаружено; результат ультразвуковой доплерографии – внутричерепное давление нормальное; данные коагулограммы подтвердили наличие ДВС–синдрома с потреблением факторов свертывания (ПТИ – 58%, фибриноген – 1,25 г/л, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – $21-26 \times 10^{-2}$ г/л).

Аугментин был заменен меронемом (3 г в сутки), назначен фраксипарин (0,3 г – 2 раза в сутки), продолжена инфузия СЗП (1,1 л) и эритроцитарной массы, но эффекта от осуществлявшегося лечения получено не было.

Утром третьего дня госпитализации гинекологами было принято решение об оперативном лечении.

С учетом признаков гемолиза (результаты подсчета ретикулоцитов, выполненного на 2^{-ой} день, – 18%, определения уровня билирубина, впервые сделанного утром 3^{-его} дня, – 50,0 мкмоль/л (непрямой)), впервые был поставлен вопрос о ТТП как о вероятном диагнозе. Проводилась дифференциальная диагностика с ДВС–синдромом.

Все имевшиеся у больной симптомы (лихорадка, поражение центральной нервной системы, геморрагический синдром, обусловленный тромбоци-

топенией, неиммунная гемолитическая анемия, микрогематурия) возможны как в случае ТТП, так и в случае ДВС–синдрома. Наличие очага инфекции (метроэндометрит) и отсутствие повышенной спонтанной агрегации тромбоцитов обусловили выбор в пользу сепсиса с ДВС–синдромом.

Больная была переведена в отделение септических послеродовых заболеваний с рекомендациями: лечение сепсиса, плазмаферез с замещением СЗП (2–2,5 л). Пациентке была проведена экстирпация матки, во время которой кровопотеря составила 1 л, было введено: СЗП – 2,5 л, эритромаасса – 0,65 л. Смерть больной наступила через несколько часов после операции. Заключительный клинический диагноз: септический эндометрит после срочных родов, сепсис, ДВС–синдром. При патологоанатомическом исследовании выявлены множественные тромбоцитарные и фибринные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла головного мозга, сердца, лёгких, печени, поджелудочной железы, морфологические данные в пользу септического эндометрита и сепсиса отсутствовали. Патологоанатомический диагноз – тромботическая микроангиопатия: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Злокачественная артериальная гипертензия характеризуется фибриноидным некрозом артериол, тяжёлым сосудистым поражением. Клинические проявления злокачественной артериальной гипертензии: тяжёлая гипертензия (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 (МАГА) и тромбоцитопенией. Наличие у таких больных четырёх элементов пентады ТТП (МАГА, тромбоцитопения, неврологические нарушения, поражение почек) осложняет диагностику. Тромботическая микроангиопатия может возникнуть и при более низком артериальном давлении, и без отёка диска зрительного нерва [104]. После нормализации артериального давления происходит восстановление тромбоцитов и прекращение гемолиза. Частота возникновения: 1% пациентов с гипертензией [105].

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС). – Впервые КАФС выделил R.A. Asherson (ЮАР, 1992 год). Ряд авторов предлагает рассматривать КАФС как тромботическую микроангиопатию с антифосфолипидными антителами [106]. 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 [107]. Для КАФС характерны: поражение почек (78%), сердца (66%), лёгких (56%), центральной нервной системы (50%), кожи (50%), тромботические манифестации, включающие эмболию лёгочной артерии и глубокий венозный тромбоз, ДВС–синдром (25%) [108]. Микровазкулярная манифестация: почечная тромботическая микроангиопатия, рес-

пираторный дистресс-синдром, церебральные микротромбы и микроинфаркты, микротромбы в миокарде. Летальность очень высока – 48% [109]. В то же время, плазмозаменная терапия эффективна у 73% пациентов [106]. Плазмозамена при возникновении тромботической микроангиопатии при КАФС является терапией первой линии [106]. КАФС, протекающий без тромбозов крупных сосудов, практически неотличим от ТТП [110, 111]. Частота возникновения: 1% пациентов с антифосфолипидным синдромом [106].

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 плазмозаменами следует безотлагательно. Если не исключается инфекция, то необходимо проводить и антимикробную терапию, одновременно продолжая выполнять диагностические мероприятия. Если в последующем выявится другой диагноз, плазмозамены следует прекратить и откорректировать терапию.

Диссеминированные опухоли также могут имитировать ТТП, поэтому необходимо исключить онкологическую патологию, проводить биопсию костного мозга, особенно при неэффективности плазмозамены 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, проведенное 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, ($p=0,002$) [21]. При плазмаферезе удаляется ингибитор металлопротеазы, а при вливании свежезамороженной плазмы или криосупернатантной плазмы этот фермент вводится в организм.

В основе модифицированного алгоритма лечения приобретённой ТТП (рисунок 1) – схема терапии, разработанная J.N. George [18] и рекомендации British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology [55]. Кроме того, в алгоритм внесены элементы, включённые в некоторые режимы терапии ТТП, они 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 [18]. Необходимый объём плазмы при весе пациента 60 кг составляет 2400–3600 мл в сутки. В случае невозможности немедленной плазмозамены следует проводить инфузии больших доз свежезаморо-

женной 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 [112].

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.

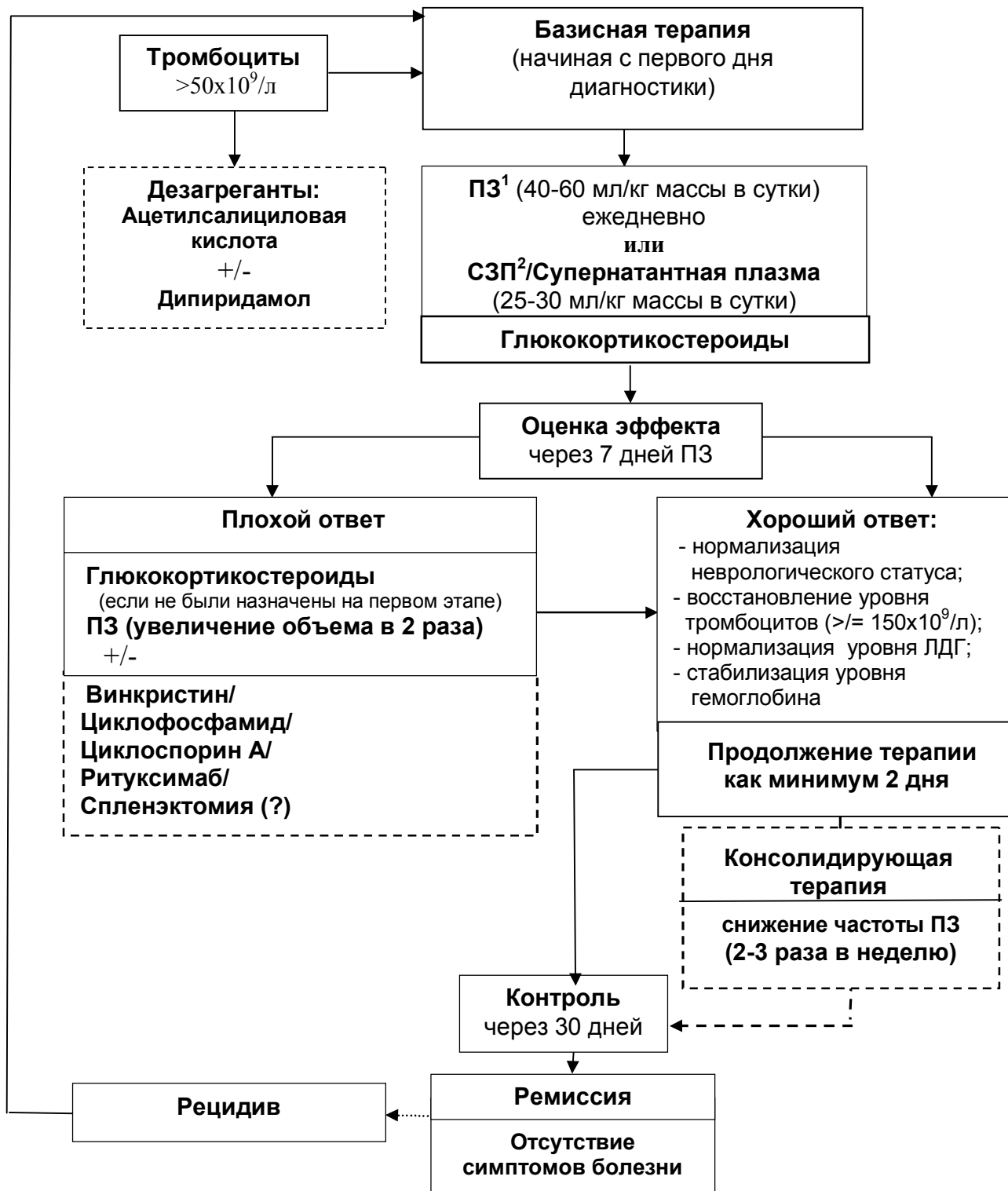
Глюкокортикостероиды, учитывая сведения о роли аутоантител в развитии болезни, применяются в качестве иммунодепрессантов. Некоторые режимы в дополнение к плазмозамене с первого дня лечения ТТП предусматривают назначение глюкокортикостероидов (преднизолон (1–2 мг/кг массы) или пульс-терапия метилпреднизолоном (по 1 г в/в – 3 дня)) [55]. Ряд протоколов лечения предусматривает использование их при идиопатической ТТП с первого дня терапии [3]. Гормонотерапию продолжают до получения полного ответа, затем начинают медленное снижение дозы до отмены. Имеются данные о результативности монотерапии гормонами при лёгких формах ТТП [22].

Антитромбоцитарные агенты (дезагреганты): низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–375 мг/сутки) могут назначаться, если количество тромбоцитов больше $50 \times 10^9/\text{л}$ [55, 113], часто – в сочетании с дипиридамолом (400 мг в сутки) [113]. 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 [114].

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. Однако опубликованные недавно данные не подтверждают сведения о негативном влиянии использования тромбомассы у больных ТТП на результаты лечения [115]. При гемолизе возникает дефицит фолиевой кислоты, поэтому, по мнению ряда исследователей, препарат целесообразно назначать всем пациентам с ТТП [55]. Часть больных с почечной недостаточностью нуждается в проведении гемодиализа.

Дополнительная терапия при поражении миокарда. – 1. При повышении уровня тропонина могут быть назначены клопидогрель, статины, бета-адреноблокаторы. Если ишемии нет или зона ишемии небольшая, достаточно

Рисунок 1. Алгоритм терапии приобретённой ТТП



¹ПЗ – плазмазамена, ²СЗП – свежемороженая плазма

продолжить базисную терапию ТТП. 2. Если выявленная при эхокардиографии фракция выброса < 40%, то рекомендуется проводить лечение карведилолом, к которому могут быть добавлены ингибиторы ангиотензин превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина и/или нитраты + гидралазин. 3. При остром подъёме сегмента ST с нарушением локальной сократимости миокарда необходима терапия низкомолекулярными гепаринами. 4. При загрудинных болях с депрессией сегмента ST или с нарушением локальной сократимости миокарда при большой зоне обратимой ишемии пациенты с ТТП нуждаются в лечении низкомолекулярными гепаринами [56].

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 активности ЛДГ, стабилизация уровня гемоглобина.

Считается целесообразным осуществлять плазмозамены ежедневно до получения ответа на терапию, затем ещё в течение как минимум двух дней [55]. 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 [116].

Обострение. – После принятия решения о прекращении плазмозамены следует особенно внимательно следить за динамикой тромбоцитов, так как для ТТП в течение месяца после отмены плазмозамены типично развитие обострения, проявляющегося возвращением тромбоцитопении, возникновением других симптомов болезни. Обострения развиваются 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% [42].

Частота возврата болезни после отмены плазмозамены у пациентов с ТТП по разным данным составляет 29–82% [18]. Частота обострения при идиопатической ТТП – 21%, медиана времени возникновения обострения после отмены плазмозамены при этой форме ТТП – 3 дня [64].

При обострении необходимо не только возобновление ежедневной плазмозаменной терапии, но и дальнейшая интенсификация лечения. При развитии обострения на фоне преднизолона требуется более интенсивная иммуносупрессивная терапия, например, ритуксимаб [116].

Обострение может развиваться и после получения ответа на терапию на фоне проведения плазмозамены. Возможность отказа от плазмозамены у каждого конкретного пациента определяется опытным путём [18].

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 [42]. Консолидация выполняется в течение 2–4 недель.

Рефрактерность к базисной терапии (плохой ответ) [116] фиксируется после 7 дней лечения при наличии персистирующей тромбоцитопении ($< 150 \times 10^9 / \text{л}$) или повышенной активности ЛДГ [55].

Лечение рефрактерной болезни. – Нет единой тактики лечения пациентов с рефрактерной ТТП. При отсутствии эффекта от плазмозамены целесообразно увеличить объём заменяемой плазмы в два раза [18]. Если до этого этапа лечения терапия не включала глюкокортикостероиды, после фиксации рефрактерности они назначаются [18]. 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) [44, 117, 118]; режим II: 0,02 мг/кг (1^{-ый}, 5^{-ый}, 9^{-ый}, 13^{-ый} дни); режим III: 2 мг – 1 раз в неделю [117]; режим IV: первый курс: 1^{-ый} день – 2 мг, 4^{-ый} и 7^{-ой} дни – по 1 мг, через неделю проводят второй курс [118]. Ответ отмечается после первой недели терапии, иногда – уже через два дня после первой инъекции винкрестина.

Циклофосфамид [119]. – Ежедневное введение циклофосфамида (1,5 мг/кг массы) или пульс-терапия (1 г/м²) дают эффект при тяжёлом течении, рефрактерном к плазмозамене.

Циклоспорин А [55, 120]. – Несмотря на увеличение риска возникновения посттрансплантационных ТТП 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 [55], хотя, по мнению некоторых авторов, она составляет 6 месяцев [120].

Ритуксимаб [121–123]. – 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 [124].

Для женщин детородного возраста с ТТП в качестве дополнительного к базисной терапии иммуносупрессивного препарата предпочтительнее назначать ритуксимаб [52], чем, например, цитостатики.

Ремиссия определяется как устранение симптомов и невозобновление их в течение 30 дней при прекращении плазмазамены [18].

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 [40, 52, 116]. Частота рецидива у пациентов, достигших ремиссии – 11%–36% [18, 43, 125], при отдельных формах – 50–70% [3]. У большинства пациентов с тяжёлым дефицитом ADAMTS–13 (<5%) в полной ремиссии возникает рецидив [126]. Наличие антител к ADAMTS–13, выявляемых лишь у части больных идиопатической ТТП с тяжёлым дефицитом ADAMTS–13 (<5%), – фактор риска развития рецидива [127]. В группе пациентов с высоким титром антител в момент диагноза частота рецидива – 47%, при низком или неопределяемом уровне антител к ADAMTS–13 – 5% [128].

Рецидивирование каждые 3 недели характерно для наследственной формы ТТП (синдром *Upshaw-Schulman*) [24]. В ряде случаев заболевание проявляется у взрослых на фоне инфекции, оперативного вмешательства, беременности [3, 52, 55].

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 [122]. 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 [129, 130].

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 [131, 132] при рецидиве ТТП, кроме того, при рефрактерности к плазмозамене.

Использование циклоспорина А (2–3 мг/кг) в течение 6 месяцев предотвращает развитие рецидива у 89,4% больных с множественными рецидивами, обеспечивает нормализацию уровня активности ADAMTS–13 и исчезновение/ снижение титра антител к ADAMTS–13. После окончания шестимесячного курса лечения циклоспорином А рецидив развился у 41% больных, достигших ремиссии [133].

В последнее время появились материалы, свидетельствующие об эффективности ритуксимаба при профилактике рецидива ТТП [122, 129, 130, 134–137]. У части пациентов, лечившихся препаратом, нормализовалась активность ADAMTS–13 (однако не у всех она поддерживалась) и было отмечено исчезновение антител к ADAMTS–13 [129]. Предпринята попытка решения вопроса о продолжительности лечения ритуксимабом на основе результатов оценки уровня активности ADAMTS–13 и наличия антител класса IgG к ADAMTS–13 [138].

Лечение наследственной ТТП. – Инфузии плазмы (5–10 мл/кг) каждые 2–4 недели без плазмозамены должны предотвращать возникновение рецидива [52, 139].

Создан рекомбинантный человеческий ADAMTS–13, который даёт положительный эффект при добавлении к крови больного с врождённой формой ТТП, данные получены *in vitro* [140].

Результаты лечения. – Характеристика терапии отдельных форм ТТП, а также сведения об эффективности лечения даны в таблице 2. Основными причинами гибели больных при остром эпизоде ТТП являются поражение центральной нервной системы и поражение сердца. При длительном наблюдении за группой пациентов с ТТП установленными причинами смерти, вероятно связанными с этим заболеванием и его лечением, были: патология печени, ассоциированная с гемотрансфузиями, и хроническая почечная недостаточность [141].

Динамика симптомов в процессе лечения. – Улучшение неврологической симптоматики наблюдается через 1–7 дней после начала терапии, медиана времени восстановления составляет 3 дня. Снижение активности 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 [58]. Клинические симптомы исчезают в течение 24–72 часов после начала плазмозамены, предшествуя гематологическому ответу [42]. Для устранения симптомов болезни требуется от 3 до 36 плазмозамен [55].

Наблюдается зависимость выживаемости от продолжительности периода с момента возникновения первых симптомов болезни до начала плазмозаменивающей 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%. При терапии, проводившейся через 4 дня и более после возникновения болезни, выживаемость – 0% [91, 144]. Затянувшаяся диагностика может катастрофически сказаться на результатах лечения.

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 плазмозаммену, рефрактерностью и ранней летальностью. Больных с высоким уровнем активности ингибитора ADAMTS–13 предполагается рассматривать в качестве кандидатов для проведения более интенсивной иммуносупрессивной терапии [128, 145].

Возможные осложнения при проведении плазмозамены [6, 18]. – Побочные реакции, вызванные плазмозаменой, отмечаются у 42–51% больных ТТП [12, 64]. Тяжёлые осложнения возникают у 26% пациентов [12], осложнения, связанные с центральным венозным катетером (пневмоторакс/ кровотечения; инфекции; тромбозы) – 5–26,5%; осложнения, обусловленные введением плазмы (аллергические реакции, в том числе, анафилактический шок, артериальная гипотензия, требующая инфузии допамина, и др.) – 2–6,4%; осложнения, вызванные выполнением аппаратных аферезов (уменьшение объема циркулирующей крови, алкалоз); инфекции, обусловленные трансфузией плазмы; последствия цитратной токсичности (парестезии, судороги или тетания при развитии гипокальцемии) – 30%. Летальность, связанная с плазмозаменами у пациентов с ТТП, составляет 2,8% [12]. Более высокую частоту осложнений при проведении плазмозамены у больных ТТП по сравнению с приводимыми в литературе данными при других патологиях можно, вероятно, объяснить тяжестью состояния пациентов с ТТП [12].

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%) [113], у значительной части пациентов отмечается: слабость, ухудшение памяти, головная боль [40]. После эпизода ТТП у 88% пациентов остаются персистирующие когнитивные нарушения [146]. 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

Таблица 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ ТТП

КЛАССИФИКАЦИЯ ТТП	ТЕРАПИЯ	ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМОТЕРАПИИ ВЫЖИВАЕМОСТЬ/ЛЕТАЛЬНОСТЬ [3, 65, 75, 83, 84, 86, 128, 142, 143]
1. Наследственная ТТП (синдром <i>Upshaw-Schulman</i>)	Свежемороженая плазма	Высокая эффективность свежемороженой плазмы.
2. Приобретённая ТТП:		
2.1. Идиопатическая ТТП	Плазмазамена	Высокая эффективность плазмазамены. ¹ Ремиссия – 80%.
2.2. Вторичная ТТП:		
2.2.1. ТТП, связанная с беременностью	Плазмазамена	Высокая эффективность плазмазамены, ответ – 72,7%.
2.2.2. ТТП, сопряжённая с аутоиммунными болезнями	Иммуносупрессивная терапия + плазмазамена	Средняя эффективность плазмазамены ² . Летальность высокая.
2.2.3. ТТП, развившаяся после приёма лекарственных препаратов: 2.2.3.1. ТТП, вызванная острой иммуноопосредованной лекарственной токсичностью Тиклопидин-ассоциированная ТТП Клопидогрель-ассоциированная ТТП Хинин-индуцированная ТТП	Плазмазамена Плазмазамена Плазмазамена +/-	Высокая эффективность плазмазамены, выживаемость – 75,3% (при лечении плазмазаменой – 85,5%, без плазмазамены – 46%). При приёме тиклопидина < 14 дней выживаемость – 100%, при длительности приёма препарата > 14 дней выживаемость при лечении плазмазаменой – 84,1%, без плазмазамены – 38,1%. При длительности приёма клопидогреля < 2 недель эффективность терапии не зависит от применения ПЗ, выживаемость – 84,6%. Низкая эффективность плазмазамены. Летальность – 15%.
2.2.3.2. Лекарственная дозозависимая ТТП (цитостатики (митомидин, гемцитабин, циклофосфан), ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус))	Отмена препарата	Летальность высокая. При ТТП на фоне высокодозной химиотерапии ответ – 27%.
2.2.4. ТТП на фоне инфекции: 2.2.4.1. ТТП, ассоциированная с <i>Escherichia coli</i> 0157:H7 2.2.4.2. ВИЧ-ассоциированная ТТП	Плазмазамена Плазмазамена + высокоактивная антиретровирусная терапия	Средняя эффективность плазмазамены. Летальность – 31%. Средняя эффективность плазмазамены. При тяжёлом дефиците ADAMTS-13 (<5%) летальность – 11,7%. При нормальном уровне ADAMTS-13 летальность – 50%. Существует корреляция между отсутствием ингибитора у пациентов с низким ADAMTS-13 и худшим прогнозом.
2.2.5. ТТП после трансплантации органов и тканей	Плазмазамена не показана (отмена циклоспорина А, лечение РТПХ, инфекции)	Низкая эффективность плазмазамены. Летальность высокая – 60–90%.
2.2.6. ТТП при онкологических заболеваниях	Плазмазамена не показана (лечение основного заболевания)	Низкая эффективность плазмазамены. Летальность высокая.

¹ высокая эффективность – 70–90% ремиссий, ² средняя – около 50%, РТПХ – реакция “трансплантат против хозяина”, ПЗ – плазмазамена

недостаточность [40]. Персистирующие кардиальные нарушения могут иметь место после выздоровления [48].

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 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; активность 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. *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.
2. *Singer K., Bornstein F.P., Wile S.A.* Thrombotic thrombocytopenic purpura: hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood* 1947; 2(6): 542–54.
3. *George J.N.* Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(18): 1927–35.
4. *Terrell D.R., Williams L. A., Vesely S.K.* et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic pa-

tients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3(7): 1432–6.

5. *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.

6. *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.

7. *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.

8. *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.

9. *Vesely S.K., George J.N., Lämmle B.* et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003; 102(1): 60–8.

10. *Bobbio-Pallavicini E., Gugliotta L., Centurioni R.* 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): 429–35.

11. *Levandovsky M., Harvey D., Lara Pr., Wun T.* Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS): a 24-year clinical experience with 178 patients. *J. Hematol. Oncol.* 2008 1: 23.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2613392&blobtype=pdf>

12. *Nguyen L., Terrell D.R., Duvall D.* et al. Complications of plasma exchange in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. IV. An additional study of 43 consecutive patients, 2005 to 2008. *Transfusion* 2009; 49 (2): 392–4.

13. *Шустваль Н.Ф., Егоров В.П., Разладова Е.П., Аювджи Т.И.* и др. Случай тромботической тромбоцитопенической пурпуры. *Клин. Мед.* 1986; 64(11): 128–30.

14. *Теблочева Л.Т., Зверев Д.В., Цванг М.Б., Шумейко Н.К.* Комплексная терапия тромботической тромбоцитопенической пурпуры. *Педиатрия* 1988; 67(9): 46–8.

15. *Гладышев П.Л., Сидельман К.Н., Пестриков О.И., Григоричева Е.А.* Случай болезни Мошкович. *Клин. мед.* 1989; 67(9): 113–5.

16. *Медведев П.В., Пивник А.В., Гласко Е.Н., Прасолов Н.В.* Описание случая тромботической тромбоцитопенической пурпуры. *Пробл. гем.* 1998; 3: 46–9.

17. *Баркаган З.С., Елыкомов В.А., Каминская В.М.* и др. Опыт успешного применения криосупернатантной фракции плазмы в терапии крайне тяжелой формы тромботической тромбоцитопенической пурпуры. *Гем. и трансф.* 1999; 5: 22–4.

18. *George J.N.* How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96(4): 1223–9.
19. *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.
20. *George J.N., El-Harake M.* Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms/ *Williams Hematology*, 1995: 1290–315.
21. *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.
22. *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.
23. *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.
24. *Moake J.L.* Idiopathic thrombotic thrombocytopenia purpura/ in: *Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology* 2004: 407–23.
25. *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.
26. *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.
27. *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.
28. *Zheng X., Chung D., Takayama 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.
29. *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.
30. *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.
31. *Ferrari S., Scheiflinger Fr., Rieger M.* et al. Prognostic value of anti-ADAMTS13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS13 activity. *Blood* 2007; 109(7): 2815–22.
32. *Galbusera M., Noris M., Remuzzi G.* Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2009; 94(2): 166–70.

33. *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.

34. *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.

35. *Tsai H.-M.* Deficiency of ADAMTS13 and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 100(10): 3839–40.

36. *Lämmle B., Bianchi V., Alberio L., Furlan M.* ADAMTS13 and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002; 100(10): 3840–1.

37. *Remuzzi G., Galbusera M., Mannucci P.M.* ADAMTS13 in thrombotic microangiopathies. *Blood* 2002; 100(10): 3842.

38. *Wyrick-Glatzel J.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and ADAMTS–13: New insights into pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Lab. Med.* 2004; 35(12): 733–40.

39. *Miyata T., Kokame K.* New ADAMTS13 assays and clinical applications/ in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2004: 407–23.

40. *George J.N., Sadler J.E., Lämmle B.* Platelets: thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2002: 315–34.

41. *George J.N.* Thrombotic thrombocytopenic purpura - hemolytic uremic syndrome Newsletter. TTP-HUS 1999; N.5 (August). <http://moon.ouhsc.edu/jgeorge/TTPNEWS5.htm>

42. *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.

43. *Dervenoulas J., Tsirigotis P., Bolla 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.

44. *Suvajđić-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.

45. *George J.N.* Clinical course and long-term outcomes of thrombotic thrombocytopenic purpura/ in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2004: 407–23.

46. *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.

47. *Scully M., Yarranton H., Liesner R. et al.* The South East England Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 1064.

48. *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.
49. *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.
50. *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.
51. *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.
52. *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.
53. *Баркаган З.С.* Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988.– 528 с.
54. *Burns E.R., Lou Y., Pathak A.* Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 2004; 75(1): 18–21.
55. Guidelines of the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br. J. Haematol.* 2003; 120(4): 556–73.
56. *Sane D.C., Streer N.P., Owen J.* Myocardial necrosis in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology and rationale for specific therapy. *Europ. J. Haematol.* 2008: 83–92.
57. *Moake J.L.* Thrombotic microangiopathies. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(8): 589–600.
58. *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.
59. *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.
60. *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.
61. *Zomas A., Saso R., Powles R.* et al. Red cell fragmentation (shistocytosis) after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22(8): 777–80.
62. *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.

63. *Lotta L.A., Garagiola I., Cairo A.* et al. Genotyp-Phenotype correlation in congenital ADAMTS13 deficient patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112(11), abstract 273.*

64. *Zakarija A., Bandarenko N., Yarnold P.* et al. Treatment outcomes in idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: results of the SERF-TTP Group. *J. Clin. Apheresis (Abstracts from the 30th Annual Meeting of the American Society for Apheresis) 2009; 24(2); abstract 1.*

65. *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.*

66. *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.*

67. *McMinn J.R., George J.N.* Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy *J. Clin. Apheresis 2001, 16: 202–9.*

68. *Scully M.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy. *ISBT Science Series 2007; 2: 226–32.*

69. *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): 285–7.*

70. *Güngör T., Furlan M., Lämmle B.* et al. Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient suffering from acute systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. 2001; 40(8): 940–2.*

71. *Yu T.-T., Fung S. K.-Sh., Tsang W.K.* et al. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura in a lupus nephritis patient. *Hong Kong J. Nephrol. 2002; 4(1): 51–3.*

72. *Amoura Z., Costedoat-Chalumeau N., Veyradier A.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS-13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum. 2004; 50(10): 3260–64.*

73. *Schattner A., Friedman J., Klepfish A.* Thrombotic thrombocytopenic purpura as an initial presentation of primary Sjögren's syndrome. *Clin. Rheumatol. 2002; 21(1): 57–9.*

74. *Hunt L., Li X., James J.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and systemic lupus erythematosus (SLE): distinct but potentially overlapping syndromes. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004; 104(11): abstract 858.*

75. *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. Haemat. 2008; 141: 696–707.*

76. *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.*

77. *Noris M., Remuzzi G.* Hemolytic Uremic Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 1035–50.
78. *Maslo C., Peraldi M.N., Descenclos J.C.* et al. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24(3): 350–5.
79. *Moore R.D.* Schistocytosis and a thrombotic microangiopathy-like syndrome in hospitalized HIV-infected patients. *Am. J. Hematology* 1999; 60: 116–20.
80. *Ahmed S., Siddiqui R.K., Siddiqui S.A.* et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy. *Postgrad. Med. J.* 2002; 78(923): 520–5.
81. *Baker K.R.* The hematologic complications of HIV infection/ in: Human immunodeficiency virus hematology. *Hematology* 2003: 294–313.
82. *Tamkus D., Jajeh A., Osafo D.* et al. Thrombotic microangiopathy syndrome as an AIDS-defining illness: the experience of J. Stroger Hospital of Cook County. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2006; 4(2): 145–9.
83. *Malak S., Wolf M., Millot G.A.* et al. Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. *Scand. J. Immunol.* 2008; 68(3): 337–44.
84. *Gunther K., Garizio D., Nesara P.* ADAMTS13 activity and the presence of acquired inhibitors in human immunodeficiency virus-related thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2007; 47(9): 1710–16.
85. *Brecher M.E., Hay Sh.N., Park Yara A.* Is It HIV TTP or HIV-Associated Thrombotic Microangiopathy? *J. Clin. Apheresis* 2008; 23: 186–90.
86. *Bennett Ch.L., Kim B., Zakarija A.* et al.; SERF-TTP Research Group. Two mechanistic pathways for thienopyridine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a report from the SERF-TTP Research Group and the RADAR Project. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50(12): 1138–43.
87. *Bennett Ch.L., Weinberg P.D., Rozenberg-Ben-Dror K., Yarnold P.R.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128(7): 541–44.
88. *Bennett Ch.L., Connors J.M., Carwile J.M.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342(24): 1773–77.
89. *Majhail N.S., Lichtin A.E.* Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura: No clear case for causality. *Cleveland Clinic. J. Med.* 2003; 70(5): 466–70.
90. *Manor S.M., Guillory G.S., Jain S.P.* Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting. *Pharmacotherapy.* 2004; 24(5): 664–67.
91. *Zakarija A., Bandarenko N., Pandey D.K.* 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: 533–8.

92. *Kojouri K., Vesely S., George G. et al.* Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135(12): 1047–51.

93. *Humphreys B.D., Sharman J.P., Henderson J. M. et al.* Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer* 2004; 100(12): 2664–70.

94. *Izzedine H., Isnard-Bagnis C., Launay-Vacher V. et al.* Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 3038–45.

95. *Elliott M.A., Nichols W.L., Plumhoff E.A. et al.* Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78(4): 421–30.

96. *Sobecks R., Rybick L., Kalaycio M. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2003; 102(11), abstract 5463.

97. *Ruutu T., Hermans J., Niederwieser D. 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): 1112–29.

98. *Martinez M.T, Bucher Ch., Stussi G. et al.* Transplant-associated microangiopathy (TAM) in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36(11): 993–1000.

99. *Cho B.S., Min C.K., Eom K.S. et al.* Clinical impact of thrombotic microangiopathy on the outcome of patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(9): 813–20.

100. *Chang J.C., Naqvi T.* Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bone marrow metastasis and secondary myelofibrosis in cancer. *Oncologist* 2003; 8(4): 375–80.

101. *Werner Th.L., Agarwal N., Carney H.M., Rodger G.M.* Management of cancer-associated thrombotic microangiopathy: What is the right approach? *Am. J. Hemat.* 2007, 82: 295–8.

102. *Baker K.R., Moake J.* Hemolytic anemia resulting from physical injury to red cells. *Williams Hematology, Seventh Edition, McGraw-Hill Medical* 2007: 709–16.

103. *Francis K.K., Kalyanam N., Terrell D.R. 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: 11–9; www.TheOncologist.com.

104. *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.

105. *Khanna A., McCullough P.A.* Malignant hypertension presenting as hemolysis, thrombocytopenia, and renal failure. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003; 4(4): 255–9.

106. *Espinosa G., Bucciarelli S., Cervera R.* et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann. Reum. Dis.* 2004; 63(6): 730–6.
107. *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.
108. *Levine J.S., Branch D.W., Rauch J.* The antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(10): 752–63.
109. *Rand J.H.* The antiphospholipid syndrome. *Hematology* 2007: 136–42.
110. *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.
111. *Ашерсон Р.А.* Варианты антифосфолипидного синдрома: несколько новых концепций? *Тер. архив* 2008; 5: 83–5.
112. *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.
113. *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.
114. *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.
115. *Swisher K.K., Terrell D.R., Vesely S.K.* et al. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009; 49(5): 873–87.
116. *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.
117. *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.
118. *Ferrara F., Copia C., Annunziata M.* et al. Vincristine as salvage treatment for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann. Hematol.* 1999; 78(11): 521–3.
119. *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.
120. *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.

121. *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.
122. *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.
123. *Fakhouri F., Deroure B., Hummel A.* A new treatment for TTP? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21(3): 577–9.
124. *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.
125. *Tsai H.-M.* Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Mol. Med.* 2002; 80(10): 639–47.
126. *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.
127. *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.
128. *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.
129. *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.
130. *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.
131. *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.
132. *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.
133. *Cataland Sp.R., Jin M., Lin Sh.* et al. Effect of prophylactic cyclosporine therapy on ADAMTS13 biomarkers in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 911–5.
134. *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.

135. *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.
136. *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.
137. *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.
138. *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.
139. *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.
140. *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.
141. *Taft E.*, Why do patients with thrombotic microangiopathy die? What can be done about it? *J. Clin. Apheresis (Abstracts from the 30th Annual Meeting of the American Society for Apheresis)* 2009; 24(2); abstract 17.
142. *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.
143. *Choi C.M., Schmaier A.H., Snell M.R., Lazarus H.M.* Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation: diagnosis and treatment. *Drugs* 2009; 69(2): 183–98.
144. *Zakarija A., Bandarenko N., Pandey D.K.* et al. Clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): clinical characteristics and predictors of survival. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2003; 102(11), abstract 1977.
145. *Coppo P., Wolf M., Veyradier A.* et al. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haemat.* 2006; 132(1): 66–74.
146. *Kennedy A.S., Lewis Q.F., Scott J.G.* et al. Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009; 49(6): 1092–101.