

## Гемолитическая анемия, вызванная фрагментацией эритроцитов

Л.Б. Филатов<sup>1</sup>, А.Ф. Томилов<sup>2</sup>, Т.А. Алексеева<sup>1</sup>

### Hemolytic anemia caused by red blood cells fragmentation

L.B. Filatov<sup>1</sup>, A.F. Tomilov<sup>2</sup>, T.A. Alekseeva<sup>1</sup>

#### SUMMARY

Presence of schistocytes in blood smear is a diagnostic marker for hemolytic anemia caused by fragmentation of red blood cells. However, their identification is very difficult. A schistocyte is considered to have at least two corners and a break-down line. Most typical schistocyte forms are: helmet, crescent, triangle. They should not be confused with comma-shaped and stick-shaped fragments, nor with «bitten-out» cells.

Red blood cells can be fragmented by fibrin strands, on platelet aggregates in microvascular, by heart valve prostheses, etc. According to the place of red blood cells fragmentation, hemolytic anemias are divided into microangiopathic and macroangiopathic ones.

Schistocytes can be observed in different disorders, but only some of them are life-threatening and require urgent diagnostics and treatment, these are thrombotic microangiopathies (thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic-uremic syndrome, HELLP-syndrome). Not recognizing schistocytes in blood smear interferes with diagnostics and may cause serious problems in patients.

Revealed schistocytosis, being a key element in diagnosing a number of severe disorders, requires a laboratory physician and clinician to come up with a rapid diagnosis.

**Keywords:** fragmentation, red blood cells, fragmented red blood cells, schistocytes, schistocytosis, hemolytic anemia, thrombotic microangiopathy, prosthetic heart valve.

<sup>1</sup> Consultative-Diagnostic Centre of Yekaterinburg

<sup>2</sup> Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

Контакты: leonid.b.filatov@gmail.com

Принято в печать: 5 сентября 2011 г.

#### РЕФЕРАТ

Диагностическим критерием гемолитической анемии, вызванной фрагментацией эритроцитов, служит шистоцитоз в мазке крови. Распознавание шистоцитов в мазке крови сопряжено с серьезными трудностями. В качестве признаков шистоцита рассматривается наличие не менее двух углов и линия, указывающая на разлом. Наиболее типичные формы шистоцита: шлем, полумесяц, треугольник. Не следует считать шистоцитами фрагменты в виде запятой, палочки, а также «надкусанные» эритроциты.

Эритроциты могут фрагментироваться нитями фибрина, на тромбоцитарных агрегатах в микрососудах, протезами клапана сердца и т. д. В зависимости от места фрагментации эритроцитов гемолитические анемии делятся на микроангиопатические и макроангиопатические.

Шистоциты могут обнаруживаться при различных заболеваниях, но лишь некоторые из них представляют угрожающими жизни и нуждаются в срочной диагностике — это тромботические микроангиопатии (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром), требующие незамедлительной терапии. Игнорирование шистоцитов в мазке крови препятствует диагностике этих заболеваний, приводя к тяжелым последствиям для больных.

Выявленный шистоцитоз, будучи краеугольным камнем в диагностике ряда тяжелых заболеваний, требует от врача-лаборанта и врача-клинициста быстрых действий по установлению диагноза.

#### Ключевые слова:

фрагментация эритроцитов, фрагментированные эритроциты, шистоциты, шистоцитоз, гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатия, протез клапана сердца.

Существуют гемолитические анемии, обусловленные механическим/травматическим разрушением эритроцитов. Синдром **механического гемолиза** устанавливается на основании обнаружения **шистоцитов** (син.: шизоциты, фрагментциты, фрагментированные эритроциты) в мазке крови больного при наличии других признаков гемолиза в сочетании с гиперрегенераторным характером анемии:

- ретикулоцитоз;
- гипербилирубинемия (за счет непрямой фракции);

- снижение уровня гаптоглобина;
- повышение уровня активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ);
- гемоглинурия и/или гемосидеринурия;
- увеличение количества эритрокариоцитов в костном мозге.

Среди механических гемолитических анемий есть ряд тяжелых заболеваний, требующих оперативной диагностики и незамедлительного лечения, поэтому выявление шистоцитов

<sup>1</sup> Екатеринбургский консультативно-диагностический центр

<sup>2</sup> Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

в мазке крови должно быть тревожным сигналом для лечащего врача. Врач-лаборант должен немедленно сообщить ему о такой находке.

## ШИСТОЦИТЫ

### Проблема идентификации шистоцитов

Исследование проблем, связанных с поиском шистоцитов, определением признаков шистоцитов, проводилось Французской группой клеточной гематологии (GFHC). Опыт ее членов свидетельствует, что распознавание шистоцитов в мазке крови сопряжено с серьезными трудностями [1]. В 2000–2003 гг. французские исследователи проанализировали мнение около 100 врачей-лаборантов по вопросам идентификации шистоцитов и оценки шистоцитоза. Анализ полученных данных выявил большие расхождения в результатах (50 % случаев) [1].

Формирование консенсуса в определении характеристик эритроцита, который может называться шистоцитом, оказалось сложным процессом. Для решения проблемы были выделены признаки шистоцита, которые должны присутствовать в его описании:

1) «угол» вне зависимости от формы. Должно быть по крайней мере два угла;

2) «фрагмент» с потерей размера (площади, объема) по отношению к изначальной клетке и с наличием линии, указывающей на разлом [1, 2].

Черты деформированных эритроцитов, которые французскими экспертами рассматриваются как шистоциты, отражены на рис. 1.

Таким образом, **шистоциты** — это фрагменты эритроцитов, выявляемые в мазке крови, в виде:

- полумесяца, с 2–3 острыми выступами,
- шлема (каска),
- треугольника,
- маленького неправильной формы фрагмента, имеющего линию разлома [1, 3, 4].

Международный совет по стандартизации в гематологии (ICSH) разработал рекомендации по идентификации шистоцитов. Было предложено также считать шистоцитами микросфероциты (при наличии в мазке крови шистоцитов другой формы) [4a].

### Механизмы образования шистоцитов

Образование шистоцитов может происходить при различных условиях [2]:

1) в результате фрагментации эритроцита (нитями фибрина, на тромбоцитарных агрегатах в микрососудах; протезами сердечных клапанов (рис. 2); в процессе забора крови и приготовления мазка: в системе диализа и т. д.), когда эритроцит, ломаясь на две (часто неравные) части, порождает фрагменты, имеющие тенденцию к повторной сферизации;

2) в связи с аномалиями мембраны эритроцита, обусловленной дефектами белков мембраны эритроцита, в силу хрупкости цитоскелета;

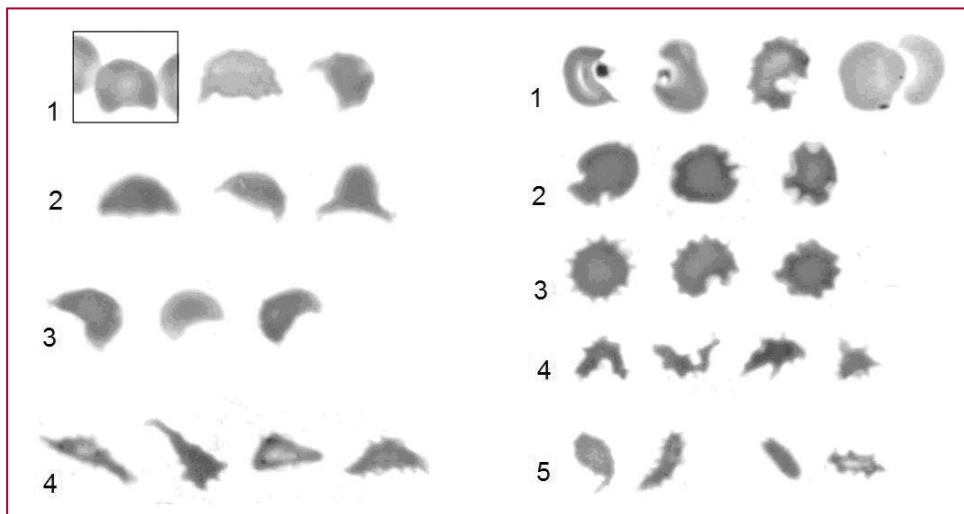
3) при нагревании мембраны эритроцитов (ожог эритроцита), провоцирующем отделение части эритроцитов в виде почек или фрагментов, близких по форме к шистоцитам; эти фрагменты также имеют тенденцию к сферизации.

Очень важно для врача-лаборанта знать, какие фрагменты эритроцитов, встречающихся в мазке, надо относить к шистоцитам, а какие — нельзя (см. рис. 1). Спорный вопрос: можно ли относить к шистоцитам фрагменты эритроцитов в виде палочек и запяток [2], был снят [1] — их было решено не считать шистоцитами.

«Почкование» эритроцитов может наблюдаться при пиропойкилоцитозе (редком варианте гемолитической анемии) или при нагревании образца крови более 50 °С, например, при транспортировке [3]. Такие «почки» — очень мелкие сфероциты (рис. 3 и 4) — относить к шистоцитам также не следует.

Мы наблюдали выраженный анизоцитоз и пойкилоцитоз, включая микросфероциты и «почки» в мазках костного мозга, когда при пункции грудины аспирация была сделана неостывшим шприцем после стерилизации в сухожаровом шкафу (см. рис. 3). Лаборанты сообщили о необычном мазке, встал вопрос о неотложной ситуации. Однако в мазке крови, сделанном в этот же день, эритроциты были совершенно нормальными. После выяснения у врача деталей получения костного мозга у больной причина была установлена.

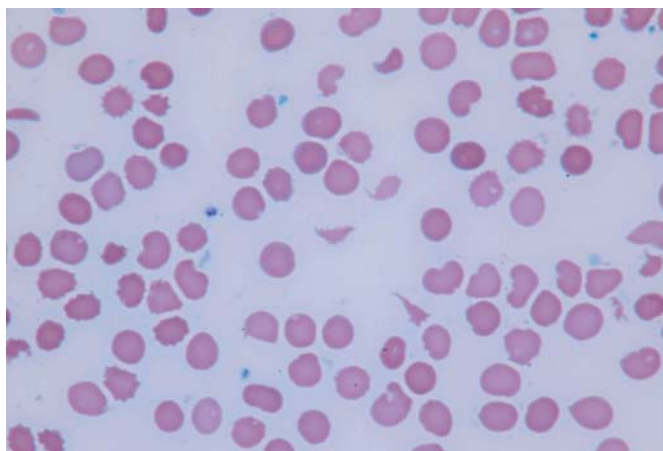
Иногда в мазках крови можно видеть отделение «почек» эритроцитов нитью фибрина (рис. 5), что происходит в момент приготовления мазка при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС).



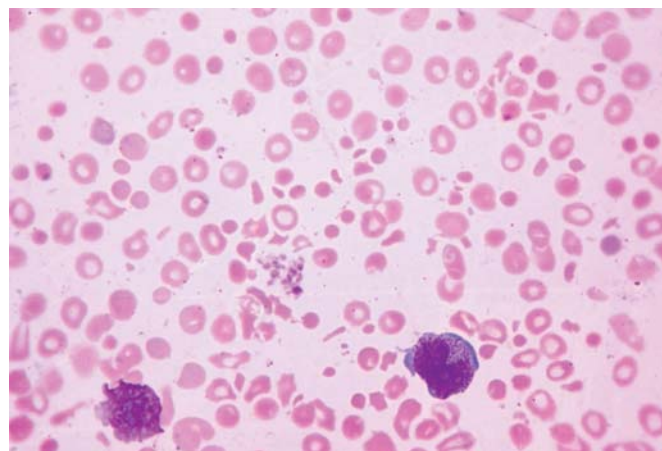
**Рис. 1.** Шистоциты и эритроциты, не относящиеся к шистоцитам

**Слева — шистоциты:** 1 — большие фрагменты, образующиеся при разделении эритроцита на неравные части; 2 — два фрагмента, равные почти половине эритроцита, правый фрагмент — шляпка; 3 — полумесяцы; 4 — треугольники

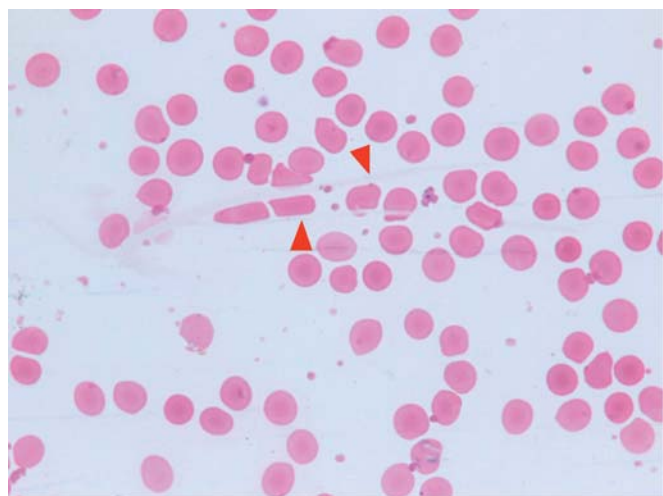
**Справа — клетки, которые не относятся к шистоцитам:** 1 — эритроциты, деформированные при изготовлении мазка тромбоцитами или другим эритроцитом; 2 — «надкусанные» и «выщербленные» эритроциты, деформация третьего в ряду может быть обусловлена нарушением техники фиксации мазка; 3 — эхиноциты (левый с необычно острыми выступами — шипами, средний — «надкусанный»); 4 — причудливые формы фрагментов; 5 — фрагменты в виде запятой или палочки



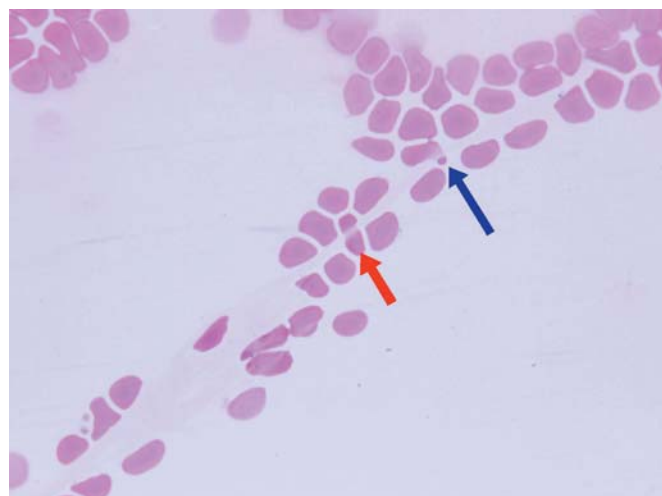
**Рис. 2.** Шистоциты в мазке крови больного с механической гемолитической анемией, вызванной протезом сердечного клапана



**Рис. 3.** Мазок костного мозга при аспирации нагретым шприцем



**Рис. 4.** Две нити фибрина (стрелки) деформируют и разрезают эритроциты. Большое количество «почек» эритроцитов



**Рис. 5.** Нить фибрина разрезает эритроцит на две части (красная стрелка) и отделяет «почку» от эритроцита (синяя стрелка)

Вероятно, это происходит и в крови *in vivo* при ДВС-синдроме, в результате чего в мазках может наблюдаться большое количество «почек» (см. рис. 4).

Серьезной клинической проблемой представляется диагностика тромботической микроангиопатии (ТМА), когда шистоциты образуются в результате действия первого механизма (см. выше). Задача врача-лаборанта — четко сказать клиницисту, присутствуют в мазке крови шистоциты или нет.

#### Поиск шистоцитов в мазке крови (рекомендации GFHC)

Поиск шистоцитов французские специалисты рекомендуют проводить [1, 2]:

- на правильно сделанном мазке в очень ограниченной области однородного распределения клеток без их перекрывания, где подсчитывается лейкоцитарная формула, в силу возможной сферизации фрагментов «в хвосте» мазка и по его краям;
- при среднем увеличении (от  $\times 200$  до  $\times 400$ ) на количестве полей, позволяющем рассмотреть 1000—5000 клеток и выбрать из них шистоциты; анализ меньшего количества эритроцитов недостаточен;
- начинать с выявления фрагментов эритроцитов в форме каски; если фрагменты такой формы обнаруживаются, то присутствие фрагментов эритроцитов в форме треугольника или в форме полумесяца подтверждает диагноз механического гемолиза.

#### Автоматический подсчет шистоцитов

В последние годы появились лабораторные анализаторы (Advia, Sysmex XE), подсчитывающие количество фрагментов эритроцитов (Fragmented Red Cell, FRC). Но автоматический подсчет применяется только для исследований. Чувствительность метода составляет 100 %, но из-за низкой его специфичности (20 %) при аппаратных находках шистоцитов необходимо микроскопическое исследование для их подтверждения. Нормальное количество шистоцитов при подсчете автоматическим способом равно 0,03—0,58 % [1, 5, 6].

#### ШИСТОЦИТОЗ

Обычно в крови нет шистоцитов. Но приспособления для забора крови с отрицательным давлением могут приводить к фрагментации нескольких самых хрупких клеток; фрагменты эритроцитов могут образовываться в результате приготовления мазка [1].

Поэтому изредка в мазке крови могут обнаруживаться артефакты, появление которых обусловлено процессом забора крови и приготовлением мазка [2]. Нормальное количество шистоцитов в мазке крови при подсчете традиционным способом врачом-лаборантом составляет 0—0,27 % общего количества эритроцитов [2, 7].

**Шистоцитоз** (превышение нормального уровня количества шистоцитов) [3] — признак механической гемолитической анемии, которая характерна для нескольких групп заболеваний (табл. 1). Среди множества диагнозов, при

Таблица 1. Механическая гемолитическая анемия [1–3, 8–11]

Вид патологии	Нозологическая форма
I. Механическая гемолитическая анемия, вызванная фрагментацией эритроцитов в микрососудах	<b>1. Тромботические микроангиопатии</b> 1.1. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром/болезнь Мошковица) 1.2. Гемолитико-уремический синдром 1.3. HELLP-синдром <sup>1</sup> <b>2. ТМА-ассоциированные синдромы</b> 2.1. ДВС-синдром 2.2. Катастрофический антифосфолипидный синдром 2.3. Злокачественная артериальная гипертензия 2.4. Преэклампсия/эклампсия
II. Механическая гемолитическая анемия, вызванная патологией сердечно-сосудистой системы	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Измененные/протезированные клапаны сердца</li> <li>● Аортальный стеноз</li> <li>● Артериовенозная фистула</li> <li>● Аневризма аорты</li> <li>● Миксома предсердия</li> <li>● Эндокардит</li> <li>● Искусственный желудочек сердца</li> </ul>
III. Механическая гемолитическая анемия, вызванная сосудистыми аномалиями	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гемангиомы</li> <li>● Гемангиосаркомы</li> <li>● Плексиформные сосуды в легких при легочной гипертензии и в печени при циррозе</li> </ul>
IV. Механическая гемолитическая анемия, вызванная особенностями эритроцитов, определяющими их склонность к фрагментации	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Мегалобластная анемия</li> <li>● Наследственный пиропойкилоцитоз</li> <li>● Гемоглобинопатия H</li> <li>● Врожденная дизэритропоэтическая анемия</li> </ul>
V. Механическая гемолитическая анемия, вызванная разрушением эритроцитов в капиллярах стоп под воздействием внешнего фактора	Маршевая гемоглобинурия <sup>2</sup>
VI. Механическая гемолитическая анемия, вызванная термическим разрушением эритроцитов	Ожоги

<sup>1</sup> HELLP: Hemolysis (H — гемолиз), Elevated Liver enzymes (EL — увеличение активности печеночных ферментов), Low Platelet count (LP — низкое число тромбоцитов).

<sup>2</sup> При маршевой гемоглобинурии в мазках крови фрагменты эритроцитов отсутствуют [12].

которых наблюдаются шистоциты, лишь часть нуждается в срочной диагностике. Выявленный шистоцитоз, будучи краеугольным камнем в диагностике ряда тяжелых заболеваний, требует от врача-лаборанта и врача-клинициста быстрых действий по установлению диагноза.

От врача-лаборанта необходим четкий ответ на вопрос, присутствуют шистоциты в мазке крови или нет. Необходимость ясности в этом вопросе обусловлена клинической важностью шистоцитоза для диагностики ТМА, характеризующихся плохим прогнозом без своевременно начатой адекватной терапии. Это требует от врача-клинициста оперативных действий по подтверждению или опровержению диагноза ТМА и особого внимания к больным с впервые выявленным неиммунным гемолизом: в каждом случае необходимо ставить вопрос о микроангиопатической гемолитической анемии и проводить подсчет шистоцитов. Игнорирование шистоцитов в мазке крови препятствует диагностике этих заболеваний, приводя к тяжелым последствиям для больных.

Механическая гемолитическая анемия в зависимости от места гемолиза может быть микроангиопатической или макроангиопатической.

## МИКРОАНГИПАТИЧЕСКАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

**Микроангиопатическая гемолитическая анемия** (МАГА) характеризуется:

- снижением гемоглобина;
- шистоцитами в мазке крови;
- ретикулоцитозом;
- гипербилирубинемией (за счет непрямой фракции);
- снижением уровня гаптоглобина;
- отрицательным прямым антиглобулиновым тестом (или отрицательной пробой Кумбса);
- повышением активности ЛДГ (ЛДГ отражает как степень гемолиза, так и ишемию тканей).

Фрагментация эритроцитов происходит в мелких сосудах (капиллярах, прекапиллярах, концевых артериолах). Поскольку первичный процесс заключается в образовании

тромбов, такие состояния называют тромботическими микроангиопатическими гемолитическими анемиями (син.: тромботические микроангиопатии, ТМА).

## ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИПАТИЯ

**Тромботическая микроангиопатия** — клинический синдром, характеризующийся:

- тромбоцитопенией;
- микроангиопатической гемолитической анемией (неиммунная гемолитическая анемия с шистоцитами в мазке крови);
- микроваскулярным тромбозом концевых артериол и капилляров с множественной дисфункцией органов.

К ТМА относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС), возникающий при беременности HELLP-синдром. Выделяют также ТМА-ассоциированные синдромы: ДВС-синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром, злокачественная гипертензия, преэклампсия. Учитывая, что ТМА представляет собой остро протекающее заболевание, которое без своевременной терапии приводит к смерти больных, крайне важна его быстрая диагностика (обнаружение шистоцитов, анемии с ретикулоцитозом, гипербилирубинемии, тромбоцитопении).

Шистоцитоз — необходимый диагностический признак ТТП.

## ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (болезнь Мошковица)

**Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура** (болезнь Мошковица, впервые описана E. Moschowitz в 1924 г. [13]). По оценкам экспертов, частота возникновения ТТП в США составляет 4–11 случаев на 1 000 000 населения в год [14, 15], по данным регистра больных ТТП Юго-Восточной Англии, частота ТТП — 6 случаев на 1 000 000 населения в год [16]. В регистре Юго-Восточной Англии (178 больных ТТП) соотношение мужчин и женщин равно



1:3, медиана возраста у мужчин — 46 лет, у женщин — 39 лет [16]. Смертность при ТТП без соответствующего лечения — около 100 % [17], выживаемость при адекватной терапии — 71–91 % [18, 19].

Уровень активности ADAMTS-13 (**A** Disintegrin **A**nd **M**etalloprotease with **T**hrombo**S**pondin type 1 motif **13** — металлопротеиназа, разрезающая первичные мультимеры фактора фон Виллебранда на молекулы необходимого для выполнения его функций размера) менее 5 % специфичен для ТТП [20]. У большинства больных с тяжелым дефицитом ADAMTS-13 (< 5 %) определяются антитела к ADAMTS-13, до 90 % это IgG [21–23], хотя редко выявляются IgM [24], недавно были описаны случаи обнаружения IgA [25]. В то же время активность ADAMTS-13 > 5 % не исключает диагноза ТТП.

Формы вторичной ТТП: на фоне беременности; лекарственная ТТП (аутоиммунная [тиклопидин, клопидогрел, хинин] и дозозависимая [циклоспорин А, такролимус, митомицин С, гемцитабин]) на фоне инфекции (*Escherichia coli*, ВИЧ); на фоне аутоиммунных заболеваний; после трансплантации костного мозга и органов; на фоне онкологических заболеваний — могут существенно различаться по активности ADAMTS-13 и наличию антител [26–31].

### Клиника

Специфических клинических симптомов у ТТП нет, заболевание развивается, как правило, внезапно на фоне полного здоровья [32]. В 14–77 % случаев ТТП [33, 34] наблюдается **классическая пентада** [цит. по 17]:

1) тромбоцитопения — 100 % [35–37], часто количество тромбоцитов менее  $30 \times 10^9/\text{л}$  (в среднем  $18 \times 10^9/\text{л}$ ); у большинства пациентов — геморрагический синдром;

2) микроангиопатическая гемолитическая анемия (неиммунная гемолитическая анемия с шистоцитами в мазке крови) — 100 % [35–37];

3) неврологические нарушения — 59–92 % [36, цит. по 38];

4) поражение почек — 41–96 % [19, 36];

5) лихорадка — 24–98 % [18, цит. по 38].

Поражение сердца в момент диагностики ТТП отмечается у 42 % пациентов [16]. При ТТП у значительной части пациентов (35 %) возникает сильная боль в животе, тошнота, рвота, обусловленные неокклюзивной абдоминальной ишемией [39]. Редкой манифестацией ТТП может быть панкреатит, гепатит, рабдомиолиз, острый респираторный дистресс-синдром, периферический ишемический синдром, гангрена кожи.

Лабораторные исследования, наряду с МАГА, тромбоцитопенией и изменениями в моче, выявляют нормальное или незначительно увеличенное количество лейкоцитов, нормальное или незначительно увеличенное протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время, на поздних стадиях может присоединяться ДВС-синдром [40].

### Диагностика

Достаточное основание для диагноза в отсутствие других клинически установленных причин заболевания — диагностическая **диада**:

1) МАГА (неиммунная гемолитическая анемия с шистоцитами в мазке крови);

2) тромбоцитопения [18].

Шистоцитоз возникает почти у 100 % больных ТТП (в мировой литературе есть лишь единичные описания ТТП без шистоцитов), но необходимо учитывать, что в течение

первых 2 дней в крови больных ТТП шистоцитоза может не быть [17, 18]. Количество обнаруживаемых при ТТП шистоцитов составляет 1–18,4 % общего количества эритроцитов (в среднем 8,35 %) [17]. Считается, что доля шистоцитов, превышающая 1 %, — достаточный аргумент в пользу ТТП [17, 41]. Диагностическим признаком при посттрансплантационной ТТП выступает количество шистоцитов более 4 % [42].

### Лечение

Лечение начинается незамедлительно, несмотря на возможные сомнения в диагнозе. Существуют трудности в дифференциальной диагностике с сепсисом, диссеминированной опухолью, диффузными болезнями соединительной ткани. Дальнейший диагностический поиск продолжается на фоне **базовой терапии**:

1) плазмозамена 40–60 мл/кг в сутки. Когда плазмозамена не может быть проведена немедленно, начинают инфузии свежезамороженной плазмы 15–25 мл/кг в сутки;

2) преднизолон 1 мг/кг (подробнее о лечении ТТП см. [43]).

- В ряде протоколов при отсутствии эффекта от плазмозамены (отсутствие нормализации количества тромбоцитов и купирования неврологической симптоматики), при обострении (падение тромбоцитов в течение 30 дней после отмены плазмозамен) и рецидивах применяется ритуксимаб (375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю 4 раза) [32, 44].

В 2011 г. опубликованы результаты II фазы исследования эффективности ритуксимаба в качестве терапии первой линии у 40 больных с острой ТТП (375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю 4 инфузии, при необходимости количество введений увеличивали до 8). Препарат начинали вводить в первые 3 дня терапии дополнительно к плазмозаменам и глюкокортикостероидам. В сравнении с историческим контролем (40 пациентов) не было различий в количестве плазмозамен до ремиссии, но получено существенное снижение частоты рецидивов — с 57 до 10 % [45].

У части пациентов, лечившихся ритуксимабом, нормализовалась активность ADAMTS-13 (однако не у всех она сохранялась в дальнейшем) и было отмечено исчезновение антител к ADAMTS-13 [46].

### НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (синдром Апшо—Шульмана)

**Синдром Апшо—Шульмана** (СА-Ш, наследственная ТТП). Irving Schulman и соавт. в 1960 г. описали историю болезни 8-летней девочки с рецидивирующей тромбоцитопенией, у которой был достигнут хороший эффект при лечении плазмой [47]. Jefferson D. Upshaw в 1978 г. опубликовал историю болезни 29-летней женщины с рецидивирующей с 6-месячного возраста тромбоцитопенией и микроангиопатическим гемолизом, эффективно лечившейся трансфузиями свежезамороженной плазмы, и предположил связь болезни с наследственным дефицитом фактора, влияющего на продолжительность жизни тромбоцитов и эритроцитов [48]. Позднее наследственная ТТП получила название синдрома Апшо—Шульмана.

Наследственная ТТП составляет не более 5 % всех случаев ТТП с дефицитом ADAMTS-13, частота которой, по данным D.R. Terrell и соавт. (2005), — 2 случая на 1 000 000 населения в год [15]. Частота первого эпизода СА-Ш в разных возрастных группах различна: в неонатальный период болезнь проявляется у 43–47 % пациентов (как правило, требует обменного переливания

крови) [49, 50]; в возрасте от 2 мес. до 18 лет — у 32 % пациентов; после 18 лет — у 16 % [49] (описаны два брата с наследственной формой ТТП, проявившейся после 35 лет [20]; описана манифестация болезни во время острой пневмонии у мужчины в возрасте 61 год [51]). Тяжелый дефицит ADAMTS-13 без развития клиники ТТП отмечен у 5 % пациентов [49].

Механизм наследования СА-Ш — рецессивный. Известно более 70 мутаций гена *ADAMTS-13*, которые приводят к дефициту фермента или нарушению его высвобождения в кровь [49].

По мнению японских специалистов, у всех детей и беременных женщин с тромбоцитопенией необходимо исследовать уровень активности ADAMTS-13 [50].

В японском регистре (919 человек) больных ТМА (ТТП + ГУС) 4,46 % составляют пациенты (41 человек) с наследственной ТТП, соотношение женщин и мужчин 25:16. У всех больных выявлен тяжелый дефицит ADAMTS-13, вызванный генетическими мутациями [50, 52].

### Клиника

Клиническая характеристика СА-Ш в неонатальный период: выраженная желтуха за счет непрямого гипербилирубинемии вследствие Кумбс-негативной гемолитической анемии с шистосцитами и тромбоцитопения ( $< 20 \times 10^9/\text{л}$ ), может быть лихорадка. У большинства пациентов из-за массивной гемоглобинурии развивается острая почечная недостаточность (ОПН). Кровезамена обеспечивает нормализацию гематологических показателей [53].

При более позднем начале болезни толчком к развитию первого эпизода могут быть инфекции, введение десмопрессина, хирургическая операция, беременность. Возможно, в развитии ТТП играет роль вакцинация [49]. В детстве у 79 % больных наблюдается тромбоцитопения, которая ошибочно диагностируется как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура [50].

Тромбоцитопения развивается в начале каждого эпизода (100% случаев). Гемолитическая анемия возникает одновременно или через 12–24 ч. У  $1/3$  нелеченных больных имеет место ишемическое поражение ЦНС (гемипарез, гемиплегия, афазия, судороги, кома с ишемическими изменениями на МРТ или без них), редко возникающее при неонатальных эпизодах. ОПН характерна для гемолитического криза. Часто происходит полное восстановление больных. Но у половины детей с СА-Ш, не получавших превентивную плазмотерапию, наблюдаются перманентные симптомы почечного поражения (протеинурия, хроническая почечная недостаточность — ХПН). Терминальная стадия ХПН у подростков и взрослых развивается обычно после постоянно рецидивирующего течения болезни. Редко описываются ретинальные ишемии, инфаркт миокарда. При манифестации болезни у взрослых клиника острого эпизода аналогична идиопатической ТТП [53].

### Диагностика

Для СА-Ш характерен крайне низкий уровень активности ADAMTS-13, антител к ADAMTS-13 нет. Диагноз наследственной ТТП устанавливают на основании обнаружения мутации гена с помощью полимеразной цепной реакции [49] и секвенирования генов [53].

### Лечение

Инфузии плазмы (5–10 мл/кг) каждые 2–4 нед. без плазмозамены должны предотвращать развитие рецидива [28, 54]. В случае инфекции или при проведении оператив-

ного лечения необходимо сократить интервал между введениями до 1–2 нед. [53].

### Рецидив

Для СА-Ш характерны рецидивы. Интервалы между эпизодами непредсказуемы и могут продолжаться 2–3 нед. [41] (у  $1/3$  пациентов длительность интервала может быть до нескольких лет [53]). Рецидивы начинаются со снижения числа тромбоцитов за 24–48 ч со  $150$  до  $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$  и уровня гемоглобина менее  $100$  г/л. Между рецидивами обычно происходит полное восстановление, хотя у некоторых пациентов сохраняется хроническая тромбоцитопения и гемолиз, осложняющийся билиарным литиазом [53].

### Наследственная ТТП и беременность

При нормальной беременности уровень фактора фон Виллебранда повышается в 2–5 раз. Во II–III триместре появляется тромбоцитопения, часто вслед за ней развивается МАГА и ТТП [50]. Развитие болезни во время беременности опасно для плода. В половине случаев отмечается мертворождение или гибель младенцев вскоре после родов, почти все выжившие рождаются недоношенными. В случае применения профилактических инфузий плазмы с 8-й недели беременности дети рождаются здоровыми и доношенными [50, 55].

ГУС — одно из заболеваний, относящихся к ТМА, диагностическим критерием которого выступает МАГА (неиммунная гемолитическая анемия с шистосцитозом в мазке крови).

## ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (болезнь Гассера)

**Гемолитико-уремический синдром** (болезнь Гассера, впервые описана С.Е. von Gassser и соавт. в 1955 г. [56]). Типичный ГУС (ассоциированный с диареей, Д<sup>+</sup> ГУС) диагностируется у 90 % пациентов с данной патологией. Установлена связь этой формы ГУС с энтерогеморрагической *Escherichia coli*, продуцирующей Шига-токсин. Большинство случаев (70–80 %) ГУС вызвано *E. coli* O157:H7. Причиной ГУС могут быть и другие серотипы кишечной палочки (O111:H8, O103:H2, O104:H4, O121, O145, O26, O113, O55:H7 и т. д.) или *Shigella dysenteriae* типа 1 [28, 57–59]. Общая частота типичного ГУС оценивается как 2,1 случая на 100 000 населения в год [57]. У взрослых заболевание возникает в 10 раз реже, чем у детей [60]. Заражение происходит через контаминированную пищу и воду. ГУС развивается у 3–15 % инфицированных пациентов [61].

Для заболевания характерны острое начало МАГА, тромбоцитопения и поражение почек (протеинурия, гематурия, артериальная гипертензия, олигурия/анурия) [28]. Развитию ГУС предшествует боль в животе и понос, который в течение 2 дней становится кровавым у 70 % заболевших, тошнота (30–60 % пациентов), лихорадка ( $1/3$  больных). Число лейкоцитов в крови, как правило, повышено. Возможно поражение ЦНС, сердца, ЖКТ, поджелудочной железы, печени. ГУС в большинстве случаев диагностируется через 6–7 дней после начала диареи [57].

Некоторые авторы рассматривают типичный ГУС у взрослых как особую форму болезни, отличающуюся от Д<sup>+</sup> ГУС у детей [26]. Клиническое проявление Д<sup>+</sup> ГУС у взрослых с поражением ЦНС (81 %, тяжелое — 67 %: нарушение сознания, судороги) и высокая летальность (31–45 %) [60, 62] обуславливают сходство этой формы ГУС с идиопатической ТТП у пациентов с тяжелым дефицитом ADAMTS-13 ( $< 5$  %). Но для Д<sup>+</sup> ГУС характерны высокая частота ОПН (62 %) и отсутствие рецидивов [60].

Атипичный ГУС (бездиарейный, D<sup>-</sup> ГУС) у 50 % пациентов обусловлен дисрегуляцией в системе комплемента, вызванной мутацией различных генов — регуляторов комплемента (факторов комплемента H, I, мембранного кофакторного протеина CD46), генов — активаторов комплемента (факторов комплемента B и C3), аутоантителами к фактору H [63]. Кроме того, D<sup>-</sup> ГУС может развиваться на фоне инфекции (*Streptococcus pneumoniae*, ВИЧ), после приема лекарственных средств, на фоне опухолей, после трансплантации органов и тканей, во время беременности, после родов, при аутоиммунных болезнях. Также может быть идиопатический атипичный ГУС [57].

### Диагностика

Диагностические критерии ГУС (диагностическая триада):

- 1) МАГА;
- 2) тромбоцитопения;
- 3) поражение почек.

Шистоцитоз возникает у 100 % больных с ГУС. Лабораторные исследования выявляют нормальные или несколько удлиненные протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время. Содержание фибриногена в плазме нормальное или повышенное, концентрация продуктов деградации фибрина может быть увеличена. Уровень активности ADAMTS-13 при данной патологии нормальный [28].

Клинические симптомы ГУС, особенно при поражении ЦНС, мало отличаются от ТТП, их дифференциация сложна. Некоторые специалисты рассматривают ТТП и ГУС как одно заболевание — ТТП-ГУС [17], хотя при типичном ГУС активность фермента ADAMTS-13 нормальная [41, 54].

### Лечение

Нет доказательств, полученных в рандомизированных исследованиях, о пользе плазмозамены при постдиарейном ГУС у взрослых. Несмотря на это, большинство авторов (учитывая более тяжелое течение болезни и высокую летальность у взрослых больных по сравнению с детьми) рекомендуют плазмозамены в качестве первой линии терапии при D<sup>+</sup> ГУС у взрослых. Иммуносупрессивная терапия в данном случае не рекомендуется [14]. Значительной части (70 %) пациентов с D<sup>+</sup> ГУС требуются трансфузии эритроцитов. В проведении гемодиализа нуждается 50 % больных [57]. При атипичном ГУС плазмозамена считается необходимым элементом терапии [57].

Появились первые сообщения об эффективности экулизумаба (моноклонального антитела к фактору C5 комплемента) при атипичном ГУС у детей и взрослых и постдиарейном ГУС у детей [64–66].

К ТМА относят HELLP-синдром, для которого МАГА (неиммунная гемолитическая анемия с шистоцитозом в мазке крови) — необходимый диагностический критерий, как для ТТП и ГУС.

## HELLP-СИНДРОМ

**HELLP-синдром.** Сочетание тяжелой эклампсии, гемолиза и тромбоцитопении было описано E. Stahnke в 1922 г. [цит. по 67]. Сокращение HELLP было введено L. Weinstein только в 1982 г., он же предложил диагностические критерии заболевания [68].

### Клиника

Тромбоцитопения и нарушение печеночной функции могут возникать без существенной артериальной гипертензии

и протеинурии. Клинические проявления: тошнота, слабость, боль в эпигастрии или правом подреберье, отеки. HELLP-синдром может осложняться ДВС-синдромом (21 %), отслойкой плаценты (16 %), ОПН (8 %), отеком легких (6 %) [69]. HELLP-синдром чаще возникает в период с 27-й по 36-ю неделю беременности, раньше этого срока HELLP-синдром развивается в 10 % случаев; он может развиваться и в разный срок (до 6 дней) после родов — 20 % случаев [70].

### Диагностика

Диагностические критерии HELLP-синдрома:

- 1) МАГА;
- 2) тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ;
- 3) активность аспартатаминотрансферазы более 70 ЕД/л [68].

Шистоцитоз наблюдается во время беременности, при презклампсии/эклампсии, возможно его развитие при острой жировой дистрофии печени, при ТМА, возникшей на фоне диффузных болезней соединительной ткани.

### Лечение

Срочное родоразрешение при HELLP-синдроме, как правило, улучшает состояние пациенток [29].

## МАКРОАНГИОПАТИЧЕСКАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

**Макроангиопатическая гемолитическая анемия** (механическая гемолитическая анемия при сердечно-сосудистых заболеваниях) чаще возникает после оперативного лечения: протезирование аортального/митрального клапана, пластика дефекта межпредсердной перегородки, закрытие артериального протока [71, 72]. Кроме того, фрагментация эритроцитов развивается при неоперированных пороках (кальцинированный стеноз аорты), коарктации аорты, разрыве хорд [71], при вегетациях при бактериальном эндокардите [10], миксоте предсердия, при использовании искусственного желудочка сердца [9].

## ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ, ВЫЗВАННАЯ ПРОТЕЗОМ КЛАПАНА СЕРДЦА

В 60–70-е годы XX в. после введения в широкую практику протезирования клапанов сердца гемолитическая анемия развивалась у 5–15 % пациентов, перенесших операцию [71, 73]. Использование протезов нового поколения снизило частоту гемолитической анемии до менее 1 % [71]. Однако компенсированный гемолиз может возникнуть при любом типе протеза и может наблюдаться почти у каждого пациента с протезом сердечного клапана [74, 75].

### Факторы развития гемолиза

Выделяют несколько факторов, которые могут вызывать гемолиз при протезировании сердечного клапана [10, 71, 73]:

- турбулентность/завихрения (турбулентный ток крови через/вокруг протеза клапана);
- перепады давления между сердечными камерами (градиент трансвальвулярного давления более 50 мм рт. ст. может вызвать срезающую силу, превосходящую  $4000 \text{ дин}/\text{см}^2$ , фрагментация эритроцитов обычно происходит уже при  $3000 \text{ дин}/\text{см}^2$ );
- внутренние аномалии мембраны эритроцитов;
- взаимодействие с материалом протеза;
- гемодинамические характеристики клапана (скорость кровотока в области клапана);
- парапротезная фистула.

Гемолиз возможен после эмболизации открытого артериального протока спиралью с дакроновыми волокнами. При неполной окклюзии возникает резидуальный высокоскоростной ток крови, приводящий к разрушению эритроцитов как в первые часы/сутки после операции, так и в более поздний срок [76].

Из фрагментированных в сосудистом русле эритроцитов высвобождается ЛДГ и гемоглобин. Свободный гемоглобин плазмы связывается с гаптоглобином с высокой степенью аффинности. Комплекс гаптоглобин–гемоглобин, в свою очередь, связывается с CD163 на макрофагах. В последующем комплекс захватывается макрофагами и подвергается деградации. Привыраженном внутрисосудистом гемолизе, когда высвобождается большое количество гемоглобина, содержание гаптоглобина в сыворотке снижается до полного исчезновения. Сохраняющийся в плазме свободный гемоглобин в этой ситуации связывается с белком гемопексином, в связанном состоянии он присоединяется к CD91 (рецептору  $\alpha_2$ -макроглобулинов), экспрессированному на моноцитах, макрофагах, в т. ч. тканевых (клетки Купфера, альвеолярные макрофаги). Комплекс гемоглобин–гемопексин захватывается этими клетками и подвергается лизосомной деградации. При избытке свободного гемоглобина гемопексин расходуется на его связывание. Оставшийся избыточный, не связанный гаптоглобином и гемопексином гемоглобин определяется в плазме [9, 77].

Уровень свободного гемоглобина плазмы зависит не только от степени гемолиза, но и от содержания гаптоглобина и гемопексина, фильтрации гемоглобина в почках, скорости разрушения комплексов гемоглобина с гаптоглобином и гемопексином [72].

### Клиника

Гемолиз может проявляться симптомами анемии и сердечной недостаточности. Выраженность анемии зависит от степени гемолиза, она может быть легкой, средней и тяжелой [71]. Наблюдается бледность кожи, слизистых оболочек, желтуха, моча может быть прозрачной красной, мутной коричневой или черной. Физические нагрузки, приводящие к усилению работы сердца, могут провоцировать увеличение степени гемолиза, в состоянии покоя гемолиз может ослабевать. Иногда возникает порочный круг, когда прогрессирующий гемолиз приводит к анемии, которая, в свою очередь, усиливает работу сердца, в результате нарастает фрагментация эритроцитов и анемия [78].

При длительно протекающем гемолизе развивается дефицит железа, вызванный потерей железа в виде гемоглобина и гемосидерина с мочой. Кроме того, хронический гемолиз приводит к дефициту фолиевой кислоты. Оба эти фактора могут усиливать тяжесть анемии.

### Диагностика

В мазке крови наблюдается пойкилоцитоз, шистоцитоз и полихромазия. Эритроциты обычно нормохромные и нормоцитные, но иногда могут быть гипохромными и микроцитными из-за дефицита железа. Количество ретикулоцитов, гемосидерина в моче, гемоглобина плазмы, прямого и непрямого гемоглобина и активность ЛДГ повышены, уровень гаптоглобина сыворотки снижен. Количество шистоцитов и активность ЛДГ коррелируют с тяжестью гемолиза. Гемоглинурия обнаруживается только при очень тяжелом гемолизе. Нет корреляции между уровнем гемолиза и уровнем билирубина [71].

Е. Eyster и соавт. (1971) предложили критерии оценки тяжести гемолиза, вызванного протезом клапана:

- легкий гемолиз: шистоцитоз менее 1 %, ретикулоцитоз менее 5 %, ЛДГ < 500 ЕД/л;
- гемолиз средней тяжести: шистоцитоз более 1 %, ретикулоцитоз более 5 %, ЛДГ > 500 ЕД/л;
- тяжелый гемолиз: шистоцитоз более 1 %, ретикулоцитоз более 5 %, ЛДГ > 500 ЕД/л, гемоглинурия [79].

### Лечение

В случае тяжелого гемолиза может потребоваться повторная операция. Риск летальности при повторной операции, по одним данным, составляет 0–6 % [71, 80], по другим — 10 % [10].

При анемии легкой и средней степени тяжести в некоторых случаях эффективны  $\beta$ -блокаторы, которые снижают скорость тока крови, обеспечивая уменьшение гемолиза [71]. В последнее десятилетие при данной патологии вошли в практику два новых метода лечения [81]:

- 1) эритропоэтин (30–40 тыс. единиц в неделю) [74, 82],
- 2) пентоксифиллин (1200 мг в сутки), увеличивая эластичность мембраны эритроцитов и повышая тем самым их возможность изменять свою форму, уменьшает их фрагментацию [83].

Эффективность пентоксифиллина была доказана плацебо-контролируемым рандомизированным исследованием (2003). В него было включено 40 пациентов, которым минимум за год до исследования проводилось протезирование двух клапанов (митрального и аортального): 20 пациентов получали пентоксифиллин (1200 мг в сутки) в течение 4 мес., 20 больных составили контрольную группу. Через 4 мес. в первой группе эффект в виде уменьшения степени гемолиза был получен у 12 (60 %) пациентов, во второй группе — только у 5 % [83].

Все больные профилактически должны получать фолиевую кислоту (1 мг в сутки). Кроме того, периодически необходимо проводить лечение пациентов препаратами железа.

Рассмотрим **случай гемолитической анемии**, вызванной протезом аортального клапана.

Больной, 56 лет, был направлен к гематологу с диагнозом анемия неясного генеза. На приеме у гематолога (11.01.11 г.) пациент предъявлял жалобы на слабость. Из анамнеза: 05.10.10 г. ему было выполнено протезирование аортального клапана. До операции уровень гемоглобина у пациента был нормальным (155 г/л). После операции у него развилась анемия, гемоглобин — 90–96 г/л, содержание железа, ферритина, витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в сыворотке — в пределах нормы, билирубин — 39,5 мкмоль/л (прямой — 10,5 мкмоль/л).

При осмотре наблюдалась умеренная бледность кожи, иктеричность склер, селезенка не пальпировалась. Результаты лабораторных исследований: только после дополнительного исследования мазка крови с целью выявить шистоциты было обнаружено 8 % фрагментированных эритроцитов (см. рис. 2) из 1000 эритроцитов; гемоглобин — 94 г/л, эритроциты —  $3,13 \times 10^{12}$ /л, MCV — 86,4 фл, MCH — 30,2 пг, MCHC — 349 г/л, RDW — 17,7 %, тромбоциты —  $229 \times 10^9$ /л, лейкоциты —  $7,29 \times 10^9$ /л, ретикулоциты — 3,6 %.

**Диагноз.** Наличие шистоцитов позволило определить механическую (травматическую) природу гемолиза. Была диагностирована гемолитическая анемия, обусловленная фрагментацией эритроцитов, вызванной протезом аортального клапана.

**Лечение.** Больному было рекомендовано применение фолиевой кислоты, наблюдение за уровнем ферритина сы-



воротки для своевременного назначения препаратов железа, для уменьшения гемолиза был назначен пентоксифиллин 1200 мг/сут.

Пациент был повторно направлен к гематологу (22.07.11 г.) в связи с нарастанием анемии. Данные лабораторных исследований были следующими: гемоглобин — 79 г/л, эритроциты —  $3,4 \times 10^{12}/л$ , MCV — 74,4 фл, MCH — 23,4 пг, MCHC — 314 г/л, RDW — 14,4 %, тромбоциты —  $306 \times 10^9/л$ , лейкоциты —  $5,2 \times 10^9/л$ .

Больной не принимал рекомендованные ему препараты.

При осмотре наблюдалась бледность кожи и видимых слизистых оболочек, выявлена иктеричность склер, селезенка не пальпировалась.

Повторно назначены пентоксифиллин, фолиевая кислота, препараты железа (с предварительным определением уровня ферритина).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шистоциты — неотъемлемый признак гемолитической анемии, связанной с фрагментацией эритроцитов. Шистоциты — это фрагменты эритроцитов измененных по форме и размеру с наличием 2–3 углов и линии разлома. Наиболее типичные формы шистоцита — шлем, полумесяц, треугольник. Микро-сфероциты рассматриваются как шистоциты только при наличии в мазке крови шистоцитов другой формы.

В зависимости от места фрагментации эритроцитов гемолитические анемии делятся на микроангиопатические и макроангиопатические.

Обнаружение шистоцитов в мазке крови — тревожный сигнал для лечащего врача, т. к. может быть признаком тромботической микроангиопатии, требующей оперативной диагностики и незамедлительного лечения. Врач-лаборант должен немедленно сообщить о такой находке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lesesve J.-F., Salignac S., Bordignon P. et al.; le Groupe Francais d'Hematologie Cellulaire. Role du biologiste confronte a une recherche de schizocytes. *Hematologie* 2007; 13(3): 193–204.
2. Lesesve J.-F., Fenneteau O., Cynober T. et al.; le GFHC. Role du biologiste confronte a la recherche de schizocytes. Texte de synthese et de recommandations du Groupe Francais d'Hematologie Cellulaire (GFHC). *Ann. Biol. Clin.* 2003; 61(5): 505–12.
3. Bain B.J. *Interactive haematology imagebank*. CD. Blackwell Science, 1999.
4. Bull B.S., Kuhn I.N. The production of schistocytes by fibrin strands (a scanning electron microscope study). *Blood* 1970; 35(1): 104–11.
- 4a. Zini G., d'Onofrio G., Briggs C. et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int. J. Lab. Hematol.* 2011 Nov 15. Epub ahead of print.
5. Briggs C. Quality counts: New parameters in blood cell counting. *Int. J. Lab. Hem.* 2009; 31(3): 277–97.
6. Jiang M., Saigo K., Kumagai S. et al. Quantification of red blood cell fragmentation by automated haematology analyser XE-2100. *Clin. Lab. Haematol.* 2001; 23(3): 167–72.
7. Burns E.R., Lou Y., Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol.* 2004; 75(1): 18–21.
8. Benz E.J. Jr., Wu C.C., Sohani A.R. Case 25-2011: A 62-year-old woman with anemia and paraspinal masses. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(7): 648–58.
9. Heilmann Cl., Geisen U., Benk C. et al. Haemolysis in patients with ventricular assist devices: Major differences between systems. *Eur. J. Cardiothor. Surg.* 2009; 36(3): 580–4.
10. Koc F., Bekar L., Kadi H., Ceyhan K. Hemolysis and infective endocarditis in a mitral prosthetic valve. *Arch. Turk. Soc. Cardiol.* 2010; 38(6): 429–31.
11. Crawford F.A. Jr., Selby J.H. Jr., Watson D., Joransen J. Unusual aspects of atrial myxoma. *Ann. Surg.* 1978; 188(2): 240–4.
12. Hoffbrand A.V., Pettit J.E., Hoelzer D. *Roche Grundkurs Hamatologie*. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1997: 476.
13. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: An undescribed disease. *Mount Sinai J. Med.* 2003; 70(5): 353–5.
14. George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(18): 1927–35.

15. 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.
16. Scully M., Yarranton H., Liesner R. et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br. J. Haemat.* 2008; 142(5): 819–26.
17. George J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96(4): 1223–9.
18. 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.
19. 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.
20. George J.N., Sadler J.E., Lamble B. Platelets: thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2002; 1: 315–34.
21. Veyradier A., Obert B., Houllier A. et al. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: A study of 111 cases. *Blood* 2001; 98(6): 1765–72.
22. Peyvandi F., Ferrari S., Lavoretano S. et al. von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) and ADAMTS-13 neutralizing autoantibodies in 100 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haemat.* 2004; 127(4): 433–9.
23. Rieger M., Mannucci P.M., Kremer Hovinga J.A. et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood* 2005; 106(4): 1262–7.
24. Scheifflinger F., Knobl P., Trattner B. et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102(9): 3241–3.
25. Ferrari S., Scheifflinger F., Rieger M. et al. Prognostic value of anti-ADAMTS13 antibodies features (Ig isotype, titer and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with an undetectable ADAMTS13 activity. *Blood* 2006; 109(7): 2815–22.
26. 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.
27. Bennett C.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.
28. Sadler J.E., Poncz M. Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. Ch. 124. *Antibody-mediated thrombotic disorders: idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia*. In: Williams Hematology, 7th edn. McGraw-Hill Medical, 2007: 2031–54.
29. Allford S.L., Hunt B.J., Rose P., Machin S.J. Guidelines of the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br. J. Haemat.* 2003; 120(4): 556–73.
30. Gunther K., Garzio D., Nesara P. ADAMTS13 activity and the presence of acquired inhibitors in human immunodeficiency virus-related thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2007; 47(9): 1710–6.
31. Elliott M.A., Nichols W.L. Jr., 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.
32. George J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010; 116(20): 4060–9.
33. 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.
34. 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.
35. Dervenoulas J., Tsigotis P., Bolas 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.
36. George J.N. Clinical course and long-term outcomes of thrombotic thrombocytopenic purpura. In: *Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura*. *Hematology* 2004; 1: 407–23.
37. Tuncer H.H., Oster R.A., Huang S.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.
38. George J.N. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura—Hemolytic Uremic Syndrome Newsletter. TTP-HUS 1999; N.5 (August). Available at: <http://moon.ouhsc.edu/jgeorge/TTPNEWS5.htm>
39. George J.N., El-Harake M. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms. In: *Williams Hematology*, 1995: 1290–315.
40. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988: 528.

41. Moake J.L. Idiopathic thrombotic thrombocytopenia purpura. In: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology 2004; 1: 407–23.
42. 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.
43. Филатов Л.Б. Тромботические микроангиопатии. Клини. онкогематол. 2008; 4: 366–76.
44. 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.
45. Scully M., McDonald V., Cavenagh J. et al. A phase II study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2011; 118(7): 1746–53.
46. 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.
47. Schulman I., Pierce M., Lukens A., Currimbhoy Z. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production. Chronic thrombocytopenia due to its deficiency. Blood 1960; 16(1): 943–57.
48. Upshaw J.D. Jr. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. N. Engl. J. Med. 1978; 298(24): 1350–2.
49. 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.
50. Fujimura Y., Matsumoto M., Kokame K. et al. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: A series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. Br. J. Haematol. 2009; 144(5): 742–54.
51. Meyer S.C., Jin S., Cao W. et al. Characterization of five homozygous ADAMTS13 mutations in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura—towards a phenotype-genotype correlation? Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112(11): Abstract 274.
52. Fujimura Y., Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara Medical University during 1998–2008. Inter. Med. 2010; 49(1): 7–15.
53. Loirat C., Girma J.P., Desconclois C. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. Pediatr. Nephrol. 2009; 24(1): 19–29.
54. Furlan M., Lammle B. Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura—new insights into underlying biochemical mechanisms. Nephrol. Dial. Transplant. 2000; 15(8): 1112–4.
55. Richter J., Strandberg K., Lindblom A. et al. Successful management of a planned pregnancy in severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: the Upshaw-Schulman syndrome. Transf. Med. 2011; 21(3): 211–3.
56. Gasser C., Gautier E., Steck A. et al. Hamolytisch-uramische Syndrome: Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hamolytischen Anämien. Schweiz. Med. Woch. 1955; 85(38–39): 905–9.
57. Noris M., Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. J. Am. Soc. Nephrol. 2005; 16(4): 1035–50.
58. Bae W.K., Lee Y.K., Cho M.S. et al. A case of hemolytic uremic syndrome caused by Escherichia coli O104:H4. Yonsei Med. J. 2006; 47(3): 437–9.
59. Mellmann A., Bielaszewska M., Kock R. et al. Analysis of collection of hemolytic uremic syndrome-associated enterohemorrhagic Escherichia coli. Emerg. Infect. Dis. 2008; 14(8): 1287–90.
60. Karpac C.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.
61. Chang H.-G.H., Tserenpuntsag B., Kacica M. et al. Hemolytic uremic syndrome incidence in New York. Emerg. Infect. Dis. 2004; 10(5): 928–31.
62. Dundas S., Todd W.T.A., Stewart A.I. et al. The Central Scotland Escherichia Coli O157:H7 outbreak: Risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. Clin. Inf. Dis. 2001; 33(7): 923–31.
63. Zheng X.L., Sadler J.E. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. Annu. Rev. Pathol. 2008; 3: 249–77.
64. Gruppo R.A., Rother R.P. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. N. Engl. J. Med. 2009; 360(20): 545–6.
65. Lapeyraque A.-L., Malina M., Fremeaux-Bacchi V. et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. N. Engl. J. Med. 2011; 364(26): 2561–3.
66. Ohanian M., Cable C., Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. Clin. Pharmacol. Adv. Applic. 2011; 3: 5–12.
67. Moake J., Baker K.R. Thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic-uremic syndrome, and HELLP. Ch. 32. Critical care obstetrics. Ed. by M. Belfort et al., 5th edn. Wiley-Blackwell, 2010: 407–24.
68. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1982; 142(2): 159–67.
69. Witlin A.G., Sibai B.M. Diagnosis and management of women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP) syndrome. Hosp. Physician 1999; 2: 40–5, 49.
70. Nabhan C., Kwaan H.C. Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematol. Oncol. Clin. N. Am. 2003; 17(1): 177–99.
71. Baker K.R., Moake J. Hemolytic anemia resulting from physical injury to red cells. Ch. 49. In: Williams Hematology, 7th edn. McGraw-Hill Medical, 2007: 1856.
72. Идельсон Л.И. Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов: Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2007: 1275.
73. Maraj R., Jacobs L.E., Ioli A.L., Kottler M. Evaluation of hemolysis in patients with prosthetic heart valves. Clin. Cardiol. 1998; 21(6): 387–92.
74. Butchart E.G., Gohlke-Barwolf C., Antunes M.J. et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. Eur. Heart J. 2005; 26(22): 2463–71.
75. Josa M., Castella M., Pare C. et al. Hemolysis in mechanical bileaflet prostheses: Experience with the bicarbon valve. Ann. Thorac. Surg. 2006; 81(4): 1291–6.
76. Иванов А.С., Тараян М.В., Ефремов Е.С. и др. Острый внутрисосудистый гемолиз после эмболизации открытого артериального протока окклюдером системы «Flipper». Хирургия 2008, 4: 59–61.
77. Бэйн Б.Дж., Гупта Р. Справочник гематолога: Пер. с англ. М.: Бинном, 2004: 280.
78. Фридман М.Л. Гемолитическая анемия. Болезни крови у пожилых: Пер. с англ. Под ред. М.Дж. Дэнхем, И. Чанарина. М.: Медицина, 1989: 352.
79. Eyster E., Rothchild J., Mychajliw O. Chronic intravascular hemolysis after aortic valve replacement: Long-term study comparing different types of ball-valve prostheses. Circulation 1971; 44(4): 657–65.
80. Lam B.-K., Cosgrove D.M., Bhudia S.K., Gillinov A.M. Hemolysis after mitral valve repair: Mechanisms and treatment. Ann. Thorac. Surg. 2004; 77(1): 191–5.
81. Shapira Y., Vaturi M., Sagie A. Hemolysis associated with prosthetic heart valves: A review. Cardiol. Rev. 2009; 17(3): 121–4.
82. Hirawat S., Lichtman S.M., Allen S.L. Recombinant human erythropoietin use in hemolytic anemia due to prosthetic heart valves: A promising treatment. Am. J. Hemat. 2001; 66(3): 224–6.
83. Golbasi I., Turkay C., Timuragaoglu A. et al. The effect of pentoxifylline on haemolysis in patients with double cardiac prosthetic valves. Acta Cardiol. 2003; 58(5): 379–83.