



## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.151.5:616.155.294

**С.В. АКИНЬШИНА, В.О. БИЦАДЗЕ, М.Д. АНДРЕЕВА, А.Д. МАКАЦАРИЯ**

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Тромботическая микроангиопатия****Акиншина Светлана Владимировна** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, 109004, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1, тел. +7-903-238-80-48, e-mail: gemostasis@mail.ru**Бицадзе Виктория Омаровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, 109004, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1, тел. +7-926-231-38-29, e-mail: gemostasis@mail.ru**Андреева Маргарита Дарчиевна** — кандидат медицинских наук, докторант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, 109004, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1, тел. +7-918-388-61-11, e-mail: gemostasis@mail.ru**Макацария Александр Давыдович** — доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАМН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, 109004, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1, тел. +7-903-728-08-97, e-mail: gemostasis@mail.ru

*В настоящее время к тромботической микроангиопатии относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), гемолитико-уремический синдром, гепарин-индуцированную тромбоцитопению, HELLP-синдром. Одним из важнейших триггеров к возникновению тромботической микроангиопатии является беременность. Этот факт открывает широкие перспективы к изучению патогенеза тромботической микроангиопатии в контексте физиологических изменений гемостаза во время беременности. В то же время открытие молекулярных механизмов тромботической микроангиопатии позволяет по-новому взглянуть на патогенез тромботических осложнений, связанных с беременностью, а также на патогенез так называемых плацентарных акушерских осложнений, в том числе тяжелых форм преэклампсии.*

**Ключевые слова:** тромботическая микроангиопатия, гемостаз, гемолитическая анемия, беременность, HELLP-синдром.

**S.V. AKINSHINA, V.O. BITSADZE, M.D. ANDREEVA, A.D. MAKATSARIYA**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bld.2, Moscow, Russian Federation 119991

**Thrombotic microangiopathy****Akinshina S.V.** — Cand. Med. Sc., research associate of the Department of Obstetrics and Gynecology of Public Health faculty, 62 Zemlyanoy Val St., bld. 1, Moscow, Russian Federation 109004, tel. +7-903-238-80-48, e-mail: gemostasis@mail.ru**Bitsadze V.O.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Public Health faculty, 62 Zemlyanoy Val St., bld.1., Moscow, Russian Federation 109004, tel. +7-926-231-38-29, e-mail: gemostasis@mail.ru**Andreeva M.D.** — Cand. Med. Sc., Doctoral Candidate of the Department of Obstetrics and Gynaecology of Public Health faculty, 62 Zemlyanoy Val St., bld. 1, Moscow, Russian Federation 109004, tel. +7-918-388-61-11, e-mail: gemostasis@mail.ru**Makatsariya A.D.** — D. Med. Sc., Professor, corresponding member of RAMS, Head of the Department of Obstetrics and Gynaecology of Public Health faculty, 62 Zemlyanoy Val St., bld. 1, Moscow, Russian Federation 109004, tel. +7-903-728-08-97, e-mail: gemostasis@mail.ru

*At the present time thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), hemolytic-uremic syndrome, heparin induced thrombocytopenia and HELLP syndrome are referred to thrombotic microangiopathy. One of the major triggers for the emergence of thrombotic microangiopathy is pregnancy. This fact opens great prospects for studying the pathogenesis of thrombotic microangiopathy in the context of physiological changes in hemostasis during pregnancy. At the same time, the discovery of the molecular mechanisms of thrombotic microangiopathy, allows new insights on the pathogenesis of thrombotic complications associated with pregnancy, as well as the pathogenesis of the so-called placental obstetric complications, including severe preeclampsia.*

**Key words:** thrombotic microangiopathy, hemostasis, hemolytic anemia, pregnancy, HELLP syndrome.

**Понятие о тромботической микроангиопатии, ТТП, ГУС**  
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) в настоящее время рассматривается как одно из наиболее тяжелых состояний, ассоциированных

с микрососудистым тромбозом. Тромботическая микроангиопатия морфологически проявляется утолщением стенок сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно капилляров и артериол), отеком

и слушиванием эндотелиальных клеток от базальной мембраны, образованием тромбоцитарных сгустков и частичной или полной обструкцией просвета пораженного сосуда, при этом периваскулярное воспаление не характерно, а тромбы состоят почти исключительно из тромбоцитов. Обструкция просвета сосудов приводит к развитию ишемии и инфарктов органов. Характерным признаком тромботической микроангиопатии является тромбоцитопения и гемолитическая анемия, что связано с потреблением и разрушением тромбоцитов и эритроцитов в микроциркуляторном русле [1].

Частота возникновения ТТП точно не известна. По данным Torok et al. (1995), в период с 1968 по 1991 год заболеваемость ТТП в США составляла 3,7 случаев на 100 000 [2]. По необъяснимым причинам с 1970-80 гг. наблюдается неуклонный рост заболеваемости ТТП.

Клинические проявления тромботической микроангиопатии зависят от локализации повреждения микрососудов и, следовательно, от вовлечения в патологический процесс различных органов. Так, ТТП характеризуется пентадой симптомов: тромбоцитопения, микроангиопатическая анемия, лихорадка, поражение почек и неврологическая симптоматика. Неврологические проявления ТТП крайне разнообразны и варьируют от небольших нарушений поведения и затуманенности сознания до выраженных сенсорно-моторных нарушений, афазии, судорог и комы. Для ГУС также характерна тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия, но с преимущественным поражением почек. Таким образом, при ТТП преобладают признаки поражения головного мозга, тогда как при ГУС в патологический процесс в основном вовлекаются почки. Кроме того, при ТТП могут наблюдаться боли в животе, панкреатит, гематурия, нарушения сердечного ритма, нарушения зрения. Все эти симптомы обусловлены нарушением микроциркуляции в различных тканях и органах, включая коронарные сосуды, сетчатку, сосуды, кровоснабжающие желудочно-кишечный тракт. Интересно отметить, что в последние несколько лет в значительном проценте случаев (5-10%) ТТП манифестирует под маской острого панкреатита. Развитие развернутой картины ДВС-синдрома, тяжелой почечная, дыхательная, печеночная недостаточность обычно для ТТП нехарактерны.

ГУС в типичных случаях характерен для детского возраста, в то время как ТТП развивается у взрослых преимущественно в возрасте 40 лет. Однако существует и другая форма ГУС, развивающаяся у взрослых и клинически во многом неотличимая от ТТП. Кроме того, лишь у 40% пациентов с ТТП выявляется классическая пентада симптомов. В тоже время неврологическая симптоматика при ТТП бывает выражена в 78% случаев, а при ГУС — у трети пациентов [3]. При ТТП поражение ЦНС наиболее часто проявляется развитием транзиторных ишемических атак и инсульта. Хотя ТТП является достаточно редкой причиной острой ишемии головного мозга, в этом случае очень важно вовремя поставить правильный диагноз, так как принципы терапии ТТП и сосудистых заболеваний головного мозга значительно различаются.

Признаки поражения почек при ТТП выявляются в 60% случаев [4]. При этом исход поражения почек зависит не от вида патологии (ТТП или ГУС), а определяется прежде всего ранним началом адекватной терапии. Кроме того, при семейной форме

заболевания у одного и того же пациента в разное время могут выявляться как эпизоды ГУС, так и ТТП. В связи с этим отдифференцировать ГУС и ТТП, основываясь на клинических данных, часто бывает невозможным. Поэтому подход к классификации ГУС и ТТП был изменен. В настоящее время, основываясь на единстве патологических процессов, в основе которых лежит тромботическая микроангиопатия, ГУС и ТТП объединены понятием ГУС/ТТП.

После внедрения терапии свежезамороженной плазмы и значительного снижения летальности у больных ТТП удалось проследить дальнейшую судьбу этих пациентов, и стало очевидным, что этиология ТТП характеризуется значительным разнообразием как и дальнейшее течение этого заболевания. В настоящее время выделяют наследственную (семейную, врожденную) форму ТТП, которая носит название синдрома Апшоу-Шульмана и обусловлена генетическим дефектом протеазы vWF — ADAMTS-13, и приобретенную форму ТТП, обусловленную формированием антител к ADAMTS-13 или ее ингибитора. Мутации в гене ADAMTS 13 вызывают значительное снижение уровней этого фермента в плазме крови или выраженное нарушение его активности. При тяжелом генетически обусловленном дефиците ADAMTS 13 эпизоды ТТП могут начинаться с раннего детства, однако у ряда больных заболевание долго может себя не проявлять вплоть до воздействия какого-либо сильного провоцирующего фактора. Например, триггером для развития первого эпизода ТТП у таких больных может стать беременность. Кроме того, стимулом к развитию острого эпизода ТТП у больных со сниженной активностью ТТП в плазме крови могут стать различные инфекционные заболевания и септические состояния, сопровождающиеся массивным выбросом провоспалительных цитокинов, а также прием оральных контрацептивов, так как содержащиеся в них эстрогены стимулируют выброс ультравысокомолекулярных мультимеров vWF из эндотелиоцитов. У ряда больных с выраженным наследственным дефицитом ADAMTS 13 (активность ADAMTS 13 в плазме крови менее 5-10%) ТТП принимает хроническое рецидивирующее течение с рождения, а ведущим синдромом становится прогрессирующая почечная недостаточность. При редкой врожденной форме ТТП рецидивы могут возникать каждые 3-4 недели. Такую форму заболевания часто называют хронической рецидивирующей ТТП.

У двух третей больных с относительно более распространенной приобретенной формой ТТП в случае успешной терапии повторные эпизоды не возникают, тогда как у трети больных развиваются рецидивы [4]. Когда именно разовьется рецидив, предсказать невозможно. Период ремиссии может длиться от нескольких дней до десятков лет, однако наиболее часто рецидив развивается в течение года после первого эпизода ТТП. Триггером к развитию рецидива могут служить беременность, хирургическое вмешательство, инфекция, вакцинация.

В настоящее время принята следующая классификация тромботических микроангиопатий (табл. 1).

**Молекулярные основы патогенеза ТТП/ГУС.** Moake et al. в 1982 году впервые выявили аномальные мультимерные комплексы vWF у пациентов с ТТП и высказали предположение о возможной роли vWF в патогенезе ТТП [5]. Характерным при-



**Таблица 1.**

**Патологические процессы, ассоциированные с тромбоцитопенией и микроангиопатическим гемолизом**

Тромботическая микроангиопатия:
<p><u>Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП):</u> дефицит активности протеазы фактора фон Виллебранда (vWF) ADAMTS 13</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- семейная (врожденная, хроническая рецидивирующая, синдром Апшоу-Шульмана) (дефект гена ADAMTS 13, постоянное снижение активности ADAMTS 13 в плазме крови до 5-10%)</li> <li>- приобретенная (спорадическая) (ингибиторы ADAMTS 13 или аутоантитела IgG к ADAMTS 13, аутоантитела выявляются у 44-94%) (рецидивирующая в трети случаев)</li> </ul> <p><u>Гемолитико-уремический синдром (ГУС):</u> Типичная (эпидемическая) форма: шига-токсин ассоциированный ГУС у детей Атипичные формы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- семейная/наследственная/врожденная/хроническая рецидивирующая форма (дефект фактора H, компонента комплемента C3)</li> <li>- приобретенная/спорадическая (антитела к компонентам комплемента)</li> </ul> <p><u>Вторичный ГУС/ТТП:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• индуцированная лекарственными препаратами (оральные контрацептивы, ингибиторы функции тромбоцитов клопидогрел и тиклопидин, циклоспорин А, митомицин С, такролимус, гемцитабин, комбинированная противоопухолевая терапия)</li> <li>• постинфекционная (S. pneumoniae)</li> <li>• трансплантация костного мозга</li> <li>• лучевая терапия</li> <li>• беременность</li> <li>• системные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, васкулиты)</li> <li>• употребление алкоголя</li> <li>• метастатические опухоли</li> <li>• хирургические вмешательства</li> <li>• острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)</li> <li>• идиопатическая</li> </ul> <p><u>ДВС-синдром</u> Пароксизмальная ночная гемоглобинурия</p>

знаком ТТП является дефицит плазменной протеазы, расщепляющей мультимеры vWF — ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloprotease with trombospondin type 1 motifs — дизинтегрин и металлопротеаза с последовательностями тромбоспондина 1-го типа). При семейных формах ТТП наблюдается наследственный дефект этого фермента, в то время как приобретенные формы ТТП характеризуются наличием антител-ингибиторов vWF-протеазы [6].

Данные исследования Furlan et al. (1998) свидетельствуют об отсутствии дефицита vWF-расщепляющей металлопротеазы при наследственных и спорадических формах ГУС, что позволяет дифференцировать ГУС от ТТП и что часто бывает невозможно сделать на основании клинической картины [7]. В то же время дефицит ADAMTS 13

помимо ТТП может выявляться и при других патологических состояниях, ассоциированных с тромбозами (воспалительные заболевания, цирроз печени, онкологические заболевания). Кроме того, Loirat et al. (2001) описали 5 атипичных случаев ГУС у новорожденных, рецидивировавших от 2 до 15 раз за время наблюдения длительностью от 2 до 14 лет; при этом был выявлен абсолютный дефицит vWF-протеазы [8]. У одного и того же пациента с семейной формой заболевания во время различных эпизодов заболевания могут выявляться как признаки ГУС, так и ТТП. Кроме того, у пациентов с тромботической микроангиопатией, обусловленной метастатическим поражением, в отличие от классической ТТП, выявляется нормальная активность vWF-протеазы. Такие противоречивые данные свидетельствуют о сложности и часто невозможности дифференциальной диагностики ГУС и ТТП.

Фактор Виллебранда представляет собой высокомолекулярный мультимер, образующийся при полимеризации мономерных субъединиц с молекулярной массой 225 кДа в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах, и накапливающийся в тельцах Weibel-Palade в эндотелиальных клетках и α-гранулах тромбоцитов. Эти ультравысокомолекулярные мультимеры vWF (ULVWF) секретируются активированными эндотелиоцитами наподобие «лент». В норме эти «ленты» высокомолекулярных комплексов vWF сразу же после экспрессии на плазматической мембране подвергаются распаду на фрагменты с Mг 189, 176 и 140 кДа под действием плазматической металлопротеазы ADAMTS 13 и, следовательно, в циркулирующей крови не обнаруживаются [3]. Физиологическая роль мультимера vWF заключается в обеспечении адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу в условиях повреждения сосуда и гемодинамического стресса. Низкомолекулярные фрагменты vWF, циркулирующие в системном кровотоке, обладают слабой способностью к связыванию с тромбоцитами и не проявляют гемостатическую активность. В то время как аффинность отдельных субъединиц vWF к тромбоцитам чрезвычайно мала, мультимеры vWF обеспечивают одновременно множество участков связывания с рецепторами Ib тромбоцитов, что позволяет значительно увеличить силу взаимодействия vWF-тромбоцит. Так, аффинность высокомолекулярной формы vWF к тромбоцитам в 10 раз превышает таковую у отдельных субъединиц vWF [9]. Мультимерные «ленты» ULVWF могут фиксироваться на поверхности мембран эндотелиальных клеток при помощи Р-селектина, который секретируется из телец Weibel-Palade одновременно с ULVWF. В результате в условиях относительного или абсолютного дефицита ADAMTS 13 микрососуды оказываются перекрыты гигантскими ультравысокомолекулярными vWF, на которых оседает все возрастающее количество тромбоцитов, образуя блокирующие микрососудистое русло тромбоцитарные тромбы. Одними из факторов, которые стимулируют выброс ULVWF из эндотелиальных клеток являются провоспалительные цитокины TNF-альфа и ИЛ-6. В связи с этим состояния, сопровождающиеся активацией процессов системного воспаления, в том числе такие осложнения беременности, как преэклампсия, могут стать стимулом к развитию тромботической микроангиопатии (рис. 1).

У пациентов с ТТП, в отличие от здоровых людей, в плазме выявляются мультимолекулярные комплексы vWF. Мультимерные комплексы vWF в большей степени активируют агрегацию тромбоцитов, чем нормальные фрагменты vWF, что свидетельствует о патогенетической роли мультимеров vWF в развитии тромботических осложнений [3].

В норме у здоровых людей активность ADAMTS 13 варьирует в значительных пределах от 50 до 170%. Снижение активности vWF-протеазы ниже нормы (менее 50%) наблюдается в течение третьего триместра беременности, при циррозе печени, диссеминированных опухлях и воспалительных заболеваниях. У плодов и новорожденных в крови мультимеры vWF присутствуют постоянно и исчезают только через несколько месяцев жизни. Это связано с тем, что способность к физиологическому расщеплению vWF у новорожденного низкая и формируется постепенно течение первых месяцев жизни. Таким образом, существует гипотеза о том, что vWF-протеаза является негативным белком острой фазы воспаления. Предполагается, что только выраженный дефицит vWF-протеазы может рассматриваться в качестве маркера ТТП.

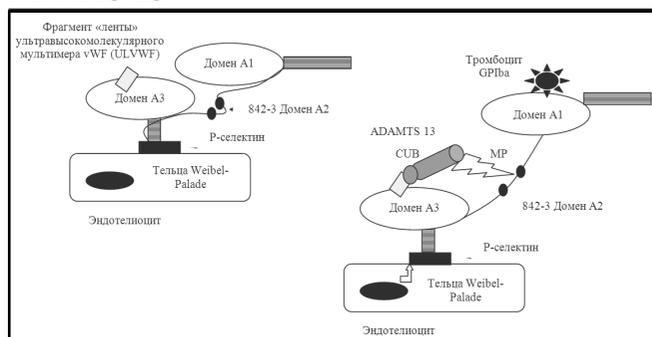
У пациентов, переживших ТТП, мультимерные комплексы vWF обнаруживаются лишь в острую фазу заболевания и не обнаруживаются в кровотоке после выздоровления. Возможно, при массивном повреждении эндотелия происходит значительный выброс vWF из гранул; при этом возникает относительная недостаточность металлопротеазы. Однако у пациентов, страдающих рецидивирующей формой ТТП, мультимеры vWF в кровотоке выявляются постоянно: как в острую фазу заболевания, так и в период ремиссии. Такая рецидивирующая форма заболевания чаще является наследственной и обусловлена отсутствием или дефицитом протеазы ADAMTS 13. Так, у большинства пациентов с семейной формой ТТП активность ADAMTS 13 в плазме крови составляет 5-10%, в то время как у большинства пациентов с приобретенной идиопатической ТТП подобное снижение активности ADAMTS 13 выявляется только в период рецидивов. [10] Так, абсолютный дефицит ADAMTS 13 был выявлен у двух братьев с рецидивирующей ТТП, в то время как у их родителей обнаружили снижение активности металлопротеазы на 50%. Ремиссия достигалась после применения свежзамороженной плазмы, что сопровождалось нормализацией активности vWF-расщепляющей протеазы. У обоих пациентов наблюдалась длительная ремиссия, несмотря на снижение активности металлопротеазы более чем на 80% через 20 дней после проведения курса терапии плазмой [11].

Данные исследований свидетельствуют о наличии дефицита vWF-расщепляющей металлопротеазы при различных формах ТТП [7]. В случае ненаследственных форм дефицит протеазы обусловлен наличием специфических антител — ингибиторов ADAMTS 13, которые появляются транзиторно и количество которых значительно уменьшается в период ремиссии. По данным Furlan et al. (2000), в результате спленэктомии, произведенной у пациента с ТТП, обусловленной наличием ингибитора металлопротеазы, через год после первого эпизода ТТП наблюдались исчезновение аутоантител к протеазе, нормализация уровня тромбоцитов и гемоглобина [12].

В отличие от сериновых протеаз у металлопротеазы vWF в норме не обнаруживается плазменный ингибитор. Если для большинства металлопротеаз период полужизни измеряется секундами и минутами, для vWF-протеазы этот показатель составляет 2-4 дня [13]. Поэтому у пациентов с рецидивирующей ТТП и наследственным дефектом vWF-протеазы при применении плазмы, содержащей vWF-протеазу, может быть достигнута ремиссия заболевания. При дефиците vWF, обусловленной наличием ингибитора, целью плазмафереза является удаление патогенных IgG; возможно также применение иммуносупрессивных препаратов (глюкортикоидов, винкристина). Ингибитор vWF-протеазы вновь появляется в крови через 3 месяца после лечения.

Интересно, что в процессе острой фазы ТТП выявляется увеличение концентрации низкомолекулярных мультимеров vWF и уменьшение содержания высокомолекулярных комплексов vWF, что свидетельствует об активации протеолитического расщепления молекулы vWF. Чувствительность vWF к протеолизу повышается под действием гемодинамического стресса. При этом наблюдаются конформационные изменения молекулы vWF. Линейная конформация молекулы переходит в глобулярную, в результате участок 842Тир-843 Мет становится более доступным для воздействия плазменной металлопротеазы [14]. Существует предположение о том, что в острую фазу ТТП вследствие сужения сосудов создаются условия для возникновения гемодинамического стресса, что стимулирует расщепление мультимеров vWF. Образовавшиеся фрагменты vWF обладают повышенной способностью связываться с активированными тромбоцитами и, таким образом, могут способствовать прогрессированию патологического процесса. По данным Remuzzi et al. (1996), в результате билатеральной нефрэктомии у пациента с ГУС, резистентным к терапии свежзамороженной плазмой, наблюдалась клиническая и гематологическая ремиссия на фоне нормализации процессов фрагментации vWF [15]. Успех подобной терапии в данном случае может быть обусловлен устранением органов, где наблюдалось наибольшее повреждение сосудов микроциркуляторного русла и создавались условия для активации гемодинамического стресса.

### Рисунок 1. Механизм расщепления ультравысокомолекулярных мультимеров vWF под действием ADAMTS 13



Активированные эндотелиоциты секретируют из телец Weibel-Palade «ленты» ультравысокомолекулярных мультимеров vWF (ULVWF), которые могут фиксироваться к поверхности эндотелиальных кле-

ток при помощи Р-селектина, который одновременно с vWF секретируется из телец Weibel-Palade. Мономер vWF включает три домена: А1, А2 и А3. Домен А2 содержит участок Тир842-843Мет, который расщепляется под действием протеолитической активности ADAMTS 13. Немедленно после секреции ULVWF на поверхность эндотелиоцитов происходит адгезия тромбоцитов за счет присоединения тромбоцитарного гликопротеина Iba к домену А1. В результате такого взаимодействия происходит конформационная перестройка мономера vWF, за счет которой домен А2 и содержащаяся в его составе пептидная связь Тир842-843Мет становится более доступной для взаимодействия с ADAMTS 13. При помощи СUB-домена ADAMTS 13 соединяется с доменом А3 мономера vWF и расщепляется связь Тир842-843Мет в соседнем домене А2. СUB — карбокситерминальный домен ADAMTS 13, MP — металлопротеиназный домен ADAMTS 13. Мелкие фрагменты vWF, образующиеся после расщепления ULVWF по действию ADAMTS 13 и циркулирующие в крови, неспособны вызывать адгезию и агрегацию тромбоцитов.

В патогенезе ГУС/ТТП важнейшую роль играет развитие иммунного повреждения, что подтверждают многочисленные экспериментальные данные. Так, Leung в 1988 году выделили из плазмы пациентов с ГУС/ТТП комплемент-зависимые антитела, способные повреждать эндотелиальные клетки. Так, плазма больных ГУС/ТТП, содержащая анти-эндотелиальные антитела, способна активировать агрегацию тромбоцитов. При биопсии почек выявлены депозиты иммунных комплексов, содержащих IgM и IgG. Данные исследований *in vitro* свидетельствуют об активации апоптоза культуры эндотелиальных клеток при их инкубации с сывороткой пациентов с ГУС/ТТП в присутствии комплемента. Нередко ГУС/ТТП осложняет такие аутоиммунные заболевания, как СКВ и АФС [16]. Активизация лейкоцитов и тромбоцитов сопровождается увеличением продукции С3bBb-конвертазы, которая превращает компонент комплемента С3 в активную форму С3b. Впервые снижение уровня С3b было описано в 1980 году Monpens при ГУС, ассоциированном с диареей. На сегодняшний день депозиты иммунных комплексов, содержащие С3, и уменьшение уровня С3b в плазме выявлены у пациентов с различными формами ГУС/ТТП (ассоциированных с диареей, ГУС/ТТП взрослых), что отражает усиленное потребление компонентов комплемента в микроциркуляторном русле. В свою очередь активация системы комплемента способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции, процессов системного воспаления и микроангиопатии вследствие дальнейшей активации эндотелий-лейкоцитарных взаимодействий, агрегации тромбоцитов и непосредственного повреждения эндотелия под действием мембран-атакующего комплекса С5b-9 [17].

Еще в 1942 году Mark Altschule сделал вывод о том, что отложению тромбоцитарных агрегатов предшествует активация эндотелия. В свою очередь это приводит к прогрессирующему вовлечению тромбоцитов в патологический процесс. По данным Mitra et al. (1997), сыворотка пациентов с ГУС/ТТП вызывает апоптоз эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла почечной и мозговой ткани, однако не обладает подобными эффектами в отношении эндотелия крупных сосудов [18]. Кроме того, плазма пациентов с ТТП и спорадическим ГУС

индуцирует экспрессию маркера апоптоза — Fas-лиганда (CD95) на эндотелиальных клетках почек, мозга, дермы, но не печени и легких. Исследования структуры эндотелиальных клеток с помощью электронной микроскопии при ГУС/ТТП свидетельствуют о наличии признаков апоптоза в эндотелиоцитах. Эти изменения предшествуют образованию тромбоцитарных микротромбов, что свидетельствует о первичности процессов эндотелиального повреждения в патогенезе ГУС/ТТП.

### Механизмы генетической предрасположенности к развитию ГУС/ТТП

То, что ТТП/ГУС является редко встречающейся патологией и характеризуется разнообразием клинических проявлений, свидетельствует о наличии определенно приобретенных и/или генетически обусловленных механизмов, обеспечивающих развитие этой патологии. Поэтому молекулярные и генетические исследования являются ключом к разгадке патогенеза ТТП/ГУС.

Большой вклад в изучение патогенеза ТТП внесли Furlan, Tsai и Lia, выделение и описавшие ADAMTS 13. В последующих генетических исследованиях была расшифрована аминокислотная последовательность ADAMTS 13, структура гена, кодирующего этот фермент, а также открыты мутации этого гена, обуславливающие развитие дефицита ADAMTS 13. Эти исследования доказали непосредственную роль дефекта vWF-протеазы в патогенезе семейных форм ТТП.

vWF-протеаза представляет собой протеин молекулярной массой 180 кДа, расщепляющий высокомолекулярные комплексы vWF в позиции 842 Тир-843 Мет. ADAMTS 13 относится к семейству цинк-зависимых протеаз. Ген ADAMTS 13 локализуется в хромосоме 9q34. Ген vWF-протеазы состоит из 29 экзонов и кодирует полипептидный предшественник ADAMTS 13 [19]. Ген ADAMTS 13 экспрессируется синусоидными эндотелиоцитами печени, а также в плаценте, скелетной мускулатуре, опухолевых клетках. Металлопротеаза является кальций- и цинк-зависимой и ингибируется в присутствии хелатообразующих соединений (ЭДТА). Активация ADAMTS 13 происходит под действием гемодинамического стресса.

ADAMTS 13 включает в свой состав сигнальный пептид (S), пропептид (P), металлопротеиназный домен, дизинтегриновый домен (dis), 8 тромбоспондиновых домена типа 1, домен с высоким содержанием цистеина (cys), 2 домена cub [19, 20] (рис. 2).

**Рисунок 2.**  
**Структура ADAMTS 13**



Генетические исследования свидетельствуют о гетерогенности мутаций гена ADAMTS 13. На сегодня известно 75 видов мутаций гена ADAMTS 13, которые могут обуславливать дефицит vWF-протеазы различной степени выраженности. Так, выраженный дефицит ADAMTS 13 развивается только при гомозиготной или двух гетерозиготных мутациях гена, тогда как при гетерозиготной форме активность протеазы снижается на 50%. В связи с тем, что дефицит ADAMTS 13 может обуславливать формирование субклинической формы ТТП, распро-



страненность ТТП может быть гораздо больше, чем предполагалось ранее. Диагностирование мутации ADAMTS 13 при наличии субклинической ТТП позволит выделить пациентов из группы риска развития ТТП. У таких пациентов с целью профилактики ТТП возможно применение свежезамороженной плазмы при инфекциях, хирургических вмешательствах и других стрессовых ситуациях, способных спровоцировать развитие системного воспалительного ответа и ТТП. Furlan et al. (2003) установили, что для обеспечения деградации мультимеров vWF и предотвращения спонтанной активации тромбоцитов и развития тромбозов достаточной оказывается даже 5%-ная активность vWF-протеазы [13]. Так, точечная мутация, приводящая к замене Pro475Ser в vWF-протеазе, обуславливает снижение активности этого фермента до 5% и выявляется у 5% популяции японцев [21]. Недодиагностированными могут быть также и приобретенные формы ТТП, т.к. аутоантитела к vWF-протеазы выявляются только в острую фазу заболевания.

Причина, по которой у одних пациентов с выраженным дефицитом vWF-протеазы клинические проявления развиваются в первые годы жизни, в то время как другие пациенты могут в течение долгих лет не иметь никаких симптомов заболевания, остается неизвестной. Не до конца понятно также почему, у пациентов, перенесших первый эпизод ТТП, появляется склонность к хроническому рецидивирующему течению заболевания. Интересно, что у двух женщин с наследственным дефектом vWF-протеазы первый эпизод ТТП развился во время беременности. У этих женщин в последствие наблюдались неоднократные рецидивы заболевания. В то же время их родные братья, возраст которых на момент обследования составлял, соответственно, 27 и 44 года и у которых также наблюдался выраженный дефицит vWF-протеазы, никогда не страдали ТТП [22].

Остается также неясным, почему у ряда пациентов с ТТП значительного снижения активности ADAMTS 13 выявлено не было. По данным регистра ТТП/ГУС Оклахомы, у 16 из 48 с идиопатической формой ТТП был выявлен значительный дефицит активности ADAMTS 13, тогда как у 32 пациентов активность металлопротеазы была снижена лишь умеренно [23]. При этом между этими двумя группами не было выявлено различия в лабораторных, клинических показателях, ответе на лечение и исходах заболевания, за исключением более выраженной почечной недостаточности и большей частоте рецидивов у больных с выраженным дефицитом активности ADAMTS 13. По данным Raife et al. (2001), приблизительно у 40% пациентов с ТТП обнаруживается нормальный уровень vWF-протеазы [6]. В связи с этим на сегодняшний день выделяют идиопатическую форму ТТП с тяжелым дефицитом ADAMTS 13 и с субнормальным уровнем vWF-протеазы. Антитела IgG (преимущественно антитела выявляются у 44-94% пациентов с приобретенной формой заболевания. Их уровень обычно возрастает в острый период или во время рецидива ТТП, тогда как в период ремиссии антитела к ADAMTS 13 в плазме крови у таких больных могут не выявляться. Постоянное обнаружение антител более характерно для больных с частыми рецидивами заболевания, для которых также характерно выявление выраженного дефицита ADAMTS 13. Причинами такого транзиторного выявления антител к ADAMTS 13 может быть, с одной стороны,

недостаточная чувствительность доступных в настоящее время диагностических методик, а с другой, может объясняться дефектами иммунной регуляции, на фоне которых возможно возникновение интермиттирующего дефицита ADAMTS 13 под действием различных провоцирующих факторов (беременность, инфекционные заболевания).

Необходимо также исследовать возможность генетической предрасположенности к развитию аутоиммунной ТТП. Так, Studt et al. (2004) описали двух девочек-близнецов с ТТП, у которых были выявлены антитела к ADAMTS 13 [24].

Данные последних исследований свидетельствуют о важной роли системы тромбомодулин/протеин С в патогенезе ТТП/ГУС. У таких пациентов выявляется снижение уровня протеинов S и C. Интересно, что, по данным Raife et al. (2001), в европейской популяции частота мутации фактора V Leiden при тромботической микроангиопатии в 12 раз превышает таковую у контрольной группы [6]. Причем такое повышение частоты мутации Лейдена выявляется только у пациентов с нормальной активностью ADAMTS 13. Эти данные свидетельствуют о важной роли генетических тромбофилий в патогенезе тромботической микроангиопатии. Эту гипотезу подтверждают также случаи развития ТТП/ГУС у пациентов с приобретенными аномалиями системы гемостаза (при антифосфолипидном синдроме). Так, антифосфолипидные антитела препятствуют инактивации фактора Va под действием протеина C<sub>1</sub>, что, возможно, отражает единый патогенетический механизм развития тромботической микроангиопатии при АФС и при мутации FV Leiden.

Как при ГУС, так и ТТП выявляется снижение активности фибринолиза. Одним из механизмов такого явления может быть отсутствие активации фибринолиза с связи с дефицитом активности системы тромбомодулин/протеин С [25]. Активность фибринолитической системы зависит от содержания тромбомодулина, которое неодинаково в различных органах. Интересно, что более низкий уровень экспрессии тромбомодулина наблюдается в почках и головном мозге, что возможно обуславливает преимущественное вовлечение этих органов в патологический процесс при ТТП/ГУС.

Важно отметить, что лишь у небольшого процента людей с генетическими дефектами системы гемостаза наблюдается развитие ТТП/ГУС, что свидетельствует о мультифакториальном характере этого патологического процесса.

### Лабораторная диагностика ГУС/ТТП

Amorosi и Ultmann проанализировали 271 случай ТТП в период с 1925 по 1964 год. Эффективного лечения ТТП в то время не существовало, и смертность достигала 90%.

Rudolfi и Bell проанализировали еще 375 случаев в период с 1964 по 1980 год. В это время терапия свежезамороженной плазмой стала активно внедряться в клиническую практику, и смертность среди пациентов с ТТП снизилась до 54%. Подозрения на ТТП требует незамедлительной терапии. Понятно, что дожидаться развития всех характерных признаков ТТП нецелесообразно. Это привело к изменению критериев диагностики ТТП, которые теперь включали тромбоцитопению и микроангиопатическую анемию. При проведении рандомизированного клинического испытания, включавшего 102 пациентов в период с 1982 по 1989 год, по сравнению эффективности применения свежезамороженной плазмы или об-



**Таблица 2.**  
**Диагностические подходы, используемые при тромботической микроангиопатии**

Симптом	Диагностические методы	
Гемолиз	Гемоглобин, количество эритроцитов Ретикулоциты Лактатдегидрогеназа Гаптоглобин, свободный сывороточный гемоглобин Реакция Кумбса Количество шистоцитов	
Тромбоцитопения	Количество тромбоцитов	
Органное поражение	Головной мозг	КТ/МРТ с контрастом электроэнцефалография
	Почки	- Сывороточный креатинин - Скорость клубочковой фильтрации - Диурез
	Сердце	- ЭКГ - Тропонины - ЭХО-Кг
	Легкие	- Сатурация, газовый состав крови - Рентгенография/КТ органов грудной клетки
	Свертывающая система крови	- Коагулограмма - D-димер - Активность протеина С - Антифосфолипидные антитела
	Поджелудочная железа	- Глюкоза в крови - Сывороточная амилаза и липаза
Специальные методы диагностики	Общие методы	- Тест на беременность - Исключение инфекций (антитела к ВИЧ, Hbs антиген, HCV) - Функция щитовидной железы
	ТТП	- Активность, антиген ADAMTS 13 - Антитела к ADAMTS 13 и ингибитор ADAMTS 13 - Антиген vWF, ристоцетин-кофакторная активность - Генетический анализ ADAMTS 13
	ГУС	- Обследование на бактериальные инфекции/токсины (E. coli, S. Shigella и т.д.) - Компоненты комплемента C3, C4, CH50 - Генетический анализ генов компонентов системы комплемента
Анамнез	- Сопутствующие ранее перенесенные заболевания - Фоновые факторы риска тромботической микроангиопатии (злокачественные опухоли, инфекции, системные заболевания, в том числе системная красная волчанка, системные васкулиты, антифосфолипидный синдром), трансплантация органов, беременность, оперативные вмешательства - Лекарственные препараты - Семейный анамнез	

менного переливания плазмы в качестве единственных критериев ТТП были окончательно установлены тромбоцитопения и микроангиопатическая анемия. В связи со все более успешной терапией ТТП развитие неврологической симптоматики, почечной недостаточности, лихорадки наблюдается в редких случаях. Так, по данным Rock et al. (1991), в группе пациентов, у которых применялся плазмаферез с заменным переливанием плазмы, летальный исход наблюдался только в 4% случаев [27].

Таким образом, типичными лабораторными проявлениями ГУТ/ТТП является тромбоцитопения и гемолитическая анемия [22]. В большинстве случаев выявляется тяжелая тромбоцитопения (<60\*10<sup>9</sup>/мл). Время жизни тромбоцитов укорочено, что свидетельствует об их ускоренном разрушении в микроциркуляторном русле. В крови могут обнаруживаться предшественники тромбоцитов, что является признаком вторичной активации тромбоцитопоэза. Заболевание ха-

рактеризуется тяжелой анемией. В 99% случаев концентрация гемоглобина ниже 10 мг/дл, а в 40% — менее 6,5 мг/дл.

Характерно увеличение содержания ЛДГ в сыворотке, что обусловлено активацией гемолиза, а также является признаком тканевой ишемии. Другими признаками гемолиза и перераздражения эритроцитарного роста служат повышение билирубина (преимущественно непрямого), количества свободного гемоглобина и ретикулоцитов в периферической крови. Характерными признаками микроангиопатической природы гемолиза является обнаружение фрагментов эритроцитов — шистоцитов и отрицательная реакция Кумбса (за исключением ГУС, ассоциированного с S. pneumoniae). Причиной образования шистоцитов является резкое сужение сосудов, создающих условия для гемодинамического стресса, обуславливающего фрагментацию эритроцитов.

На начальных стадиях при ТТП в коагулограмме изменений обычно не выявляется. При прогрессировании патологического процесса и развития значительного некроза тканей вторично развивается ДВС-синдром. Гиперактивация процессов коагуляции в этом случае связана со значительной экспозицией тканевого фактора на поврежденных клетках различных тканей и связыванием с ним фактора VIIa. Лабораторно выявляется повышение уровней D-димера, удлинение АЧТВ и протромбинового времени, снижение уровней фибриногена [28].

Диагностические подходы, используемые при тромботической микроангиопатии, описаны в таблице 2.

Таким образом, диагностические признаки ГУС/ТТП весьма неспецифичны. При этом возникает дилемма: необходимость применения плазмафереза при ТТП с одной стороны и в то же время риск процедуры, который может быть неоправданным в случае гипердиагностики ТТП/ГУС. Современные знания о роли дефицита ADAMTS 13 в патогенезе ТТП позволяют надеяться на более точную диагностику ТТП и адекватную терапию.

Дефицит ADAMTS 13 является характерным признаком ТТП, позволяющим отдифференцировать эту патологию от других тромботических микроангиопатий. Полный анализ включает в себя определение активности ADAMTS 13 и определение мультимеров vWF методом электрофореза в геле [29]. При подозрении на семейную форму ТТП возможно проведение генетического исследования с целью выявления дефекта гена ADAMTS 13 у родственников пациента. Генетические методы диагностики дефицита ADAMTS 13 являются дорогостоящими и доступны далеко не каждой лаборатории. Поэтому вплоть до сегодняшнего дня для диагностики ТТП используются два основных лабораторных признака: тромбоцитопения и микроангиопатическая анемия. Однако по последним данным Downes et al. (2004), эти критерии являются не только недостаточно чувствительными, но и не вполне специфичными [30]. Авторы описывают развитие инсульта, не сопровождавшегося тромбоцитопенией и микроангиопатической анемией, у двух женщин, перенесших несколько эпизодов ТТП. У обеих женщин был выявлен выраженный дефицит активности ADAMTS 13, что свидетельствует о том, что причиной инсульта является ТТП. Применение свежемороженой плазмы привело к выздоровлению. Подобный случай был ранее описан Tsai и Shulman (2003), когда у женщины наблюдалось развитие инсульта через 8 лет после эпизода ТТП. Было выявлено снижение активности ADAMTS 13 вследствие наличия ингибитора [31]. При этом гематологически заболевания отсутствовали. Однако через 3 недели после инсульта у женщины сформировалась тромбоцитопения и гемолитическая анемия.

#### **Особенности тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью**

Беременность по праву считают одним из важнейших триггерных факторов для развития ТТП. В 12-31% случаев ГУС/ТТП развивается во время беременности или в раннем послеродовом периоде [1, 22]. Заболеваемость ТТП во время беременности составляет 1 на 25-100 000 [1]. Во время беременности наблюдается, с одной стороны, прогрессивное повышение уровней vWF, вероятно, под действием эстрогенов, а с другой, снижение активности ADAMTS 13, что может быть обусловлено по-

вышенным потреблением этого фермента, действие которого направлено на разрушение избыточных количеств ультравысокомолекулярных мультимеров vWF, экспрессируемых активированным эндотелиоцитами. Таким образом, беременность может стать провоцирующим фактором для развития ТТП при генетическом дефекте ADAMTS 13. Кроме того, ТТП во время беременности описана и у пациенток с антителами к ADAMTS 13. Важно отметить, что антитела к ADAMTS 13 описаны у пациентов с антифосфолипидным синдромом. Учитывая доказанную роль АФС в патогенезе связанных с беременностью тромбозов и тяжелых акушерских осложнений, включая тяжелые формы гестозов, оценка приобретенного дефицита ADAMTS 13 у больных с циркулирующей антифосфолипидных антител может иметь большое значение для прогнозирования, профилактики и лечения тромботических и акушерских осложнений. У ряда больных с наследственным дефицитом ADAMTS 13 и пограничными уровнями этого фермента ТТП может впервые проявить себя именно во время беременности. По обобщенным данным мировой литературы, в 11% случаев ГУС/ТТП развивается в первом триместре беременности, в 15% — во втором триместре, а в 74% случаев в третьем триместре и послеродовом периоде. В настоящее время критериями для постановки диагноза из 5 характерных признаков этого заболевания служат только тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия. В результате ТТП/ГУС сегодня диагностируется в 7 раз чаще. Клинически ТТП/ГУС в этом случае часто бывает трудно отличить от тяжелой формы гестоза, эклампсии и HELLP-синдрома, для которых также характерно развитие тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии. Ситуация осложняется еще и тем, что HELLP-синдром и экламптические судороги могут развиваться в отсутствие типичных признаков тяжелого гестоза. Так, по данным Katz et al. (2000), у 60% женщин эклампсия развилась на фоне нормального артериального давления и была первым проявлением гестоза. Следует отметить, что для ГУС/ТТП обычно нехарактерно поражение печени, в то время как почечная недостаточность и изменения психического статуса являются проявлениями HELLP-синдрома и нехарактерны для ГУС/ТТП.

Важность дифференциальной диагностики ГУС/ТТП и HELLP-синдрома обусловлена разными подходами к терапии этих состояний. Так, при HELLP-синдроме применение плазмафереза с заменным переливанием плазмы требуется в редких случаях (при отсутствии улучшения состояния в течение 72 часов после родоразрешения), так как в большинстве случаев патологический процесс регрессирует самостоятельно после родоразрешения [32]. В то же время при подозрении на ГУС/ТТП необходимо незамедлительное начало переливания плазмы. До внедрения в клиническую практику плазмафереза материнская смертность при ГУС/ТТП составляла 95%, а перинатальная — 80% [22]. Но, даже несмотря на терапию плазмой ТТП/ГУС, возникшая в послеродовом периоде, обычно сопровождающееся развитием тяжелой почечной недостаточности и характеризующиеся плохим прогнозом. При появлении симптомов ГУС/ТТП в первом триместре беременности вопрос о дифференциальной диагностики с HELLP-синдромом не возникает, т.к. появление последнего характерно только в поздних сроках беременности.

Следует особо подчеркнуть, что в связи с тем, что с увеличением сроков гестации происходит про-



грессивное снижение уровней ADAMTS 13, беременность у пациенток с ТТП в анамнезе, особенно при ТТП, связанной с предыдущей беременностью, является слишком опасной авантюрой. Таких пациенток следует относить к категории женщин, которым беременность категорически противопоказана. Особенно это касается пациенток, у которых в прошлом ТТП приобрела осложненный характер (потребовалось большое количество процедур плазмафереза для достижения ремиссии или присоединились другие жизнеугрожающие осложнения, такие как сепсис или гепарин-индуцированное тромбоцитопения) или наблюдались гипотензивные аллергические реакции на компоненты плазмы. В частности риск рецидива ТТП при синдроме Апшоу-Шульмана с выраженным генетически обусловленным дефицитом ADAMTS 13 без применения свежемороженой плазмы достигает 100% [1]. Тем не менее в литературе описаны успешные случаи пролонгирования беременности. Так, Mokrzycki et al. (1995) описывают случаи эффективного применения плазмафереза у беременных с ГУС/ТТП на сроке гестации менее 6 недель, что позволяло пролонгировать беременность и обеспечить рождение жизнеспособного плода [33]. Было показано, что беременность не влияет на эффективность плазмафереза при ГУС/ТТП, а плазмаферез не ухудшает состояния плода [34]. В то же время, если заболевание началось в первом триместре беременности, прогноз для плода, несмотря на лечение, в большинстве случаев менее благоприятен, чем при появлении симптомов ГУС/ТТП в конце беременности. Вообще, для пациенток с ТТП характерен высокий риск невынашивания беременности и мертворождений. Так, по данным Moatti-Cjhen M. (2012), частота потерь плода при синдроме Апшоу-Шульмана достигает 40%. При патологоанатомическом исследовании при этом выявляются инфаркты плаценты. К счастью у детей, рожденных от матерей с иммунно-обусловленной формой ТТП, тромботической ангиопатии не наблюдается. Это позволяет сделать вывод о том, что материнские антитела не проникают в кровотоки плода в достаточных количествах для того, чтобы вызвать тромботическую микроангиопатию. У пациенток с ТТП в анамнезе во время беременности необходим постоянный контроль общего анализа крови, уровней ЛДГ и ADAMTS 13. В третьем триместре контроль этих лабораторных показателей должен проводиться еженедельно. При снижении уровня тромбоцитов, появлении шистоцитов, нарастании уровней ЛДГ и снижении уровней ADAMTS 13 до 10% требуется начало терапии свежемороженой плазмой или плазмаферез (особенно в присутствии антител к ADAMTS 13) и по возможности скорейшее родоразрешение. Одновременно с появлением перечисленных лабораторных признаков ТТП наблюдается повышение плазменных уровней фактора VIII антигена vWF и активности vWF до 300-600%. Результаты наблюдений за беременными с ТТП в анамнезе свидетельствуют о том, что тромботическую микроангиопатию гораздо проще предотвратить, чем прервать уже начавшийся патологический процесс. Так, Kentouche K. и соавт. (2013) описывают случай успешного ведения беременности у пациентки с тяжелым наследственным дефицитом ADAMTS 13 [1]. У этой пациентки диагноз синдрома Апшоу-Шульмана был установлен в возрасте 16 лет. Активность ADAMTS 13 у больной составляла менее 1%, что было обусловлено сочетанной гетерозиготной мутацией в гене этого фер-

мента. В дальнейшем каждые 2 недели пациентка получала профилактические инфузии плазмы в количестве 800 мл, что позволило добиться полного отсутствия симптомов заболевания в последующем за исключением умеренного снижения количества тромбоцитов в период инфекционных заболеваний. В возрасте 28 у пациентки наступила беременность, в течение которой проводился постоянный контроль уровней тромбоцитов и активность ADAMTS 13. Целевые уровни тромбоцитов составляли более 100 000/мл, а активность ADAMTS 13 — более 5%, что было достигнуто путем увеличения дозы свежемороженой плазмы и увеличения частоты инфузий. Одновременно проводилась терапия НМГ в профилактических дозах. В течение всей беременности результаты УЗИ плода были без патологии. Пациентка была родоразрешена в плановом порядке на сроке 39 недель путем операции кесарева сечения.

Таким образом, беременность рассматривается как важнейший триггерный механизм, обуславливающий развитие ГУС/ТТП. По данным McCrae et al. (1997), у женщин после первого эпизода ТТП/ГУС, спровоцированного беременностью, в последующем характерны рецидивы заболевания [35]. Bell и Kickler (1997) описали интереснейший клинический случай: у 23-летней женщины в течение 73 месяцев было четыре беременности, заканчивавшиеся самопроизвольными абортными в первом триместре, после чего у нее развивались эпизоды ТТП, регрессировавшие на фоне лечения кортикостероидами и плазмаферезом. После имплантации противозачаточного средства новых эпизодов ТТП не отмечалось [36].

#### Принципы терапии ГУС/ТТП

Терапией выбора при ТТП/ГУС является применение свежемороженой плазмы или плазмаферез. Применение обменного переливания плазмы позволяет снизить уровень смертности при ГУС/ТТП с 80 до 10%. Впервые эффективность обменного переливания плазмы была показана у пациента с ТТП Rubinshtein в 1959 году. Целью применения плазмафереза является возмещение уровня vWF-протеазы, удаление антител, блокирующих активность ADAMTS 13, провоспалительных цитокинов, компонентов комплемента из системного кровотока, а также возмещение дефицита естественных антикоагулянтов, что особенно важно при сочетании ТТП/ГУС с генетическими тромбофилиями и АФС. При наследственной форме, обусловленной гомозиготной или двумя гетерозиготными мутациями ADAMTS 13, эффективно применение свежемороженой плазмы, а для профилактики рецидивов заболевания переливания плазмы необходимо применять раз в 2-3 недели [37]. У больных с приобретенной формой ТТП, у которых дефицит ADAMTS 13 в большинстве обусловлен не абсолютным отсутствием этого белка, а блокадой его активности вследствие циркуляции аутоантител, только переливания свежемороженой плазмы может оказаться недостаточным, так как имеющиеся антитела будут блокировать и вновь поступающие в организм количества ADAMTS 13. По данным Rock et al. (1991), плазмаферез является более эффективным по сравнению с применением свежемороженой плазмы при приобретенной ТТП, что однако может быть связано с большим количеством переливаемой плазмы в процессе плазмафереза [30]. Кроме того, в условиях почечной и/или сердечной недостаточности



**Таблица 3.**  
**Методы лечения тромботической микроангиопатии**

Лечение	Способы применения и дозировка	Показания
Лечение с доказанной эффективностью		
1) плазмаферез	Переливание 1-2 (60-80 мл/кг/день) доз плазмы в день	Терапия выбора при ГУС/ТТП взрослых жизненно необходима при поражении ЦНС, восстанавливает функцию почек; риск перегрузки объемом при переливании плазмы отсутствует даже у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью. Начальная терапия при всех вариантах тромботической микроангиопатии. Терапия выбора при аутоиммунной ТТП
2) свежемороженая плазма	30-40 мл/кг в первый день, далее — по 10-20 мл/кг/день	Терапия выбора, если плазмаферез недоступен; эффективна для профилактики и лечения рецидивов ГУС/ТТП. При семейной форме применяется для профилактики рецидивов каждые 2-4 недели. Механизм действия — замещение недостающего фермента ADAMTS 13
3) криопреципитированная плазма (очищенная от мультимеров vWF, фибриногена, фибронектина)	30-40 мл/кг в первый день, далее — по 10-20 мл/кг/день	Терапия второй линии при неэффективности свежемороженой плазмы и плазмафереза
Спленэктомия		Частые рецидивы ГУС/ТТП, ТМА, рефрактерная к терапии. Механизм действия неизвестен, удаление клеток памяти?
Глюкокортикоиды	1-2 мг/кг/день	Дополнительная терапия при недостаточной эффективности применения свежемороженой плазмы/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Ритуксимаб	4 дозы по 100-375 мкг <sup>2</sup> /неделя	Моноклональное антитело к CD20 В-лимфоцитов, механизм действия — иммуносупрессия. Дополнительная терапия при недостаточной эффективности применения свежемороженой плазмы/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Внутривенный гаммаглобулин	400 мг/кг/день в/в	Не доказана эффективность применения свежемороженой плазмы/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Иммуномодуляторы (винкристин, циклофосфамид, циклоспорин)		Механизм действия — иммуносупрессия. Дополнительная терапия при недостаточной эффективности применения свежемороженой плазмы/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Антитромбоцитарные препараты	Аспирин 100-300 мг/сут. Клопидогрел 75-150 мг/сут.	Не доказана эффективность, увеличивают риск кровотечений. ТМА с выраженными ишемическими органными поражениями
Исследуемые препараты		

сти, которые нередко развиваются на фоне острых эпизодов ТТП, введение значительных количеств свежемороженой плазмы может вызвать объемную перегрузку. В связи с этим у данной категории больных предпочтение следует отдавать плазмаферезу. Тем не менее терапия свежемороженой плазмой может быть эффективной и при приобретенной форме ТТП, так как вновь поступающих количеств ADAMTS 13 может оказаться достаточно, чтобы преодолеть ингибирующее влияние антител. Кроме того, инфузия свежемороженой плазмой у больных с приобретенной формой ТТП должна быть начата сразу же после появления подозрения ТТП при отсутствии возможности начать плазмаферез в экстренном порядке или до того, как будет уточнен диагноз [38].

Лечение должно быть продолжено до достижения полной клинической ремиссии заболевания. На сегодняшний день нет клинических признаков, позволяющих определить необходимую длительность применения терапии плазмой. Решение о продолжении и прекращении терапии плазмой является исключительно эмпирическим. В 30-80% случаев после отмены плазмы происходит быстрая активация патологического процесса, что проявляется в значительном уменьшении количества тромбоцитов и требует возобновления терапии плазмой. По данным Bell W.R. (1991), для предотвращения неполного ответа на лечение или быстрого рецидива плазмаферез должен быть продолжен в течение минимум 3 дней после достижения клинической и лабораторной ремиссии, что подразумевает нормали-



зацию неврологического статуса, повышение уровня тромбоцитов до 150 000-200 000/мл, повышение уровней гемоглобина и нормализацию уровней ЛДГ [39]. Некоторым больным с приобретенной ТТП и частыми рецидивами требуется ежедневное проведение плазмафереза. Пропуск всего одного дня может привести к возврату симптомов заболевания.

Однако остается неясным, почему количество тромбоцитов достигает нормального уровня только через 3 недели после применения терапии плазмой, тогда как период полужизни ADAMTS 13 составляет 2-4 дня, а ее активность через 1-2 часа инфузии свежзамороженной плазмы достигает 10-20% от нормального значения и через 3-8 дней вновь становится ниже 5% [19]. Возможно, ADAMTS 13 длительно сохраняет свою активность на поверхности эндотелиоцитов, несмотря на снижение ее концентрации в плазме.

На сегодня для лечения ГУС/ТТП помимо терапии плазмой применяется целый ряд методов и лекарственных препаратов, однако эффективность большинства из них остается недоказанной (табл. 3). Эти методы направлены на подавления синтеза аутоантител и применяются у больных с приобретенной ТТП и аутоантителами к ADAMTS 13 при отсутствии эффекта от стандартной терапии с применением плазмафереза и свежзамороженной плазмы. Возможные варианты терапии включают высокие дозы глюкокортикоидов, ритуксимаб (иноклональное антитело к CD20 на В-лимфоцитах), в комбинации с циклофосфамидом, циклоспорин, спленэктомию. Так, появились данные о повышении эффективности терапии приобретенной ТТП при одновременном применении плазмафереза и глюкокортикоидов. Bell WR и соавт. (1991) рекомендуют начинать преднизолон внутривенно в дозе 200 мг в день сразу же после установления диагноза ТТП и продолжать лечение с постепенным снижением дозы вплоть до выздоровления [39]. Терапию глюкокортикоидами со снижением дозы проводят еще в течение нескольких недель. При этом необходим постоянный контроль уровней тромбоцитов, чтобы не проследить рецидив ТТП. В случае возврата симптомов необходимо возобновить прежнюю интенсивную терапию (плазмаферез + высокие дозы глюкокортикоидов). Следует отметить, что шистоциты продолжают циркулировать в крови у больных, перенесших острый эпизод ТТП, в течение длительного времени и не могут служить ни маркером рецидива, ни признаком ремиссии заболевания.

При нечувствительности к терапии свежзамороженной плазмой свою эффективность показала криопреципитированная плазма, очищенная от мультимеров vWF, фибриногена и фибронектина. Преимущество этого метода терапии состоит в сохранении необходимых плазменных факторов и очищении плазмы от продуктов, способных участвовать в прогрессировании микроангиопатии. Исходя из этого, можно предположить, что криопреципитированная плазма обладает преимуществом перед свежзамороженной плазмой для лечения пациентов с ГУС/ТТП, однако результаты двух небольших рандомизированных исследований эту гипотезу не подтвердили.

Важно отметить, что всем пациентам с ТТП, несмотря на выраженную тромбоцитопению, необходимо проведение тромбопрофилактики низкомолекулярным гепарином. В то же время применение тромбоцитарных препаратов не позволяет блокировать патологический процесс формирования тром-

боцитарных микрососудистых тромбов в условиях ТТП и лишь усугубляет тромбоцитопению и повышает риск кровотечений. Однако, в клинической практике аспирин все же назначают пациентам с ТТП в случае выраженных микроциркуляторных нарушений, в частности затрагивающих коронарные сосуды.

У пациентов, у которых на фоне плазмафереза наблюдается только частичный ответ или у которых на фоне терапии наблюдается ухудшение состояния, единственным выходом является ежедневное продолжение плазмафереза в попытке добиться ремиссии. Однако у таких больных необходимо заподозрить присоединение гепарин-индуцированной тромбоцитопении или септических осложнений (например, катетер-ассоциированного сепсиса). Одним из признаков ГИТ является прогрессивное снижение уровней тромбоцитов на фоне отсутствия нарастания или снижения уровней ЛДГ.

В ряде случаев у пациентов с идиопатической ГУС/ТТП выявляется нечувствительность и даже развивается зависимость от терапии плазмой, что требует постоянного ее применения. В таких случаях эффективной может оказаться спленэктомию. Спленэктомию во время гематологической ремиссии следует рассматривать в качестве метода выбора у пациентов с семейной формой ГУС, характеризующейся частыми рецидивами и требующей частого и длительного применения терапии плазмой.

Выявление антител к vWF может помочь определить группу пациентов, у которых можно надеяться на эффективность иммуносупрессорной терапии (применения глюкокортикоидов, винкристина, иммуноадсорбции IgG и спленэктомии). Применение кортикостероидов основано на их способности ингибировать разрушение тромбоцитов в селезенке и предотвращать повреждения эндотелия. Однако до того, как терапия плазмой стала применяться в клинической практике, применение глюкокортикоидов позволяло добиться ремиссии менее чем у 10% пациентов, что практически соответствовало исходу у нелеченных пациентов. Лишь в одном исследовании (Bell et al., 1991) была выявлена эффективность монотерапии кортикостероидами у пациентов с ГУС/ТТП средней тяжести [39].

Ряд экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что при ТТП/ГУС патогенетически обоснованным является применение внутривенного иммуноглобулина. Так, в/в иммуноглобулин препятствует взаимодействию компонента комплемента C3 с тканями-мишенями, предотвращает развитие комплемент-индуцированных тромбозов на животных моделях, блокирует процессы апоптоза, связанные с Fas- и TNFR1-рецепторами [37].

Применение свежзамороженной плазмы вызывает увеличение титра аутоантител при приобретенной форме ТТП, что свидетельствует о том, что применения только свежзамороженной плазмы может быть недостаточно для достижения ремиссии. По данным Furlan et al. (1998), в результате спленэктомии, выполненной через год после установления ремиссии ТТП, наблюдалось исчезновение антител к vWF-протеазе, восстановлением активности этого фермента и нормализацией количества тромбоцитов [7]. Данные исследований *in vitro* подтверждают эффективность спленэктомии при ТТП, первоначально установленной эмпирически. Так, по данным Mant et al. (1999), в результате спленэктомии происходит удаление В-клеток, продуцирующих аутоантитела к vWF [40].

По последним данным Yomtovian et al. (2004), у пациентов с рецидивирующей формой ТТП эффективно применение ритуксимаба, химерного моноклонального антела к CD20, связывающегося с В-лимфоцитами в периферических тканях и в системном кровотоке и предупреждающего образование антител к ADAMTS 13 [41]. В связи с постоянной потребностью в терапии свежезамороженной плазмой у пациентов с приобретенной рецидивирующей формой ТТП в настоящее время все больше внимания уделяется разработке иммунной терапии этого заболевания.

В комбинации с терапией плазмой применяются также гепарин, простаглицлин, аспирин, фибринолитики, однако эффективность такой терапии не доказана.

Несмотря на выраженную тромбоцитопению, переливания тромбоцитов противопоказано, так как это может спровоцировать прогрессирование тромботической микроангиопатии. Инфузия тромбоцитарной массы показана только у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями (в частности, при кровотечениях из желудочно-кишечного тракта и при внутричерепных кровоизлияниях) и перед оперативным вмешательством. В зависимости от уровня гемоглобина и выраженности гемолиза может потребоваться переливание эритроцитарной массы (обычно при уровнях гемоглобина <70 г/л).

Перспективным является разработка препаратов, предотвращающих взаимодействие тромбоцитов с vWF, например, блокирующих тромбоцитарные рецепторы GP1b, ответственные за связывание с vWF. Рекombинатный фрагмент vWF с заменой Arg545Cys (AR546C) обладает высокой аффинностью к рецепторам Gp1b, но не вызывает агрегацию тромбоцитов. Последние исследования *in vivo* свидетельствуют об ингибировании тромбин-индуцированной адгезии тромбоцитов и их взаимодействия с эндотелием при применении AR546C. Будущее в терапии ТТП, несомненно, принадлежит рекомбинантному ферменту ADAMTS 13, который можно будет использовать в качестве заместительной терапии. Кроме того, усилия исследователей направлены на создание препарата, содержащего рекомбинантный ADAMTS 13 с измененной структурой, обладающей меньшей способностью к связыванию с антителом к ADAMTS 13. Более того, исследования на животных моделях свидетельствуют о том, что рекомбинантный ADAMTS 13 возможно использовать не только при абсолютном количественном или качественном дефиците этого фермента, обусловленного мутациями в структуре гена, но и при приобретенной ТТП, так как в достаточной высокой дозах рекомбинантный ADAMTS 13 позволяет преодолеть нейтрализующий ингибитор и восстановить активность ADAMTS 13 [42].

### Заключение

Открытия последних лет, связанные с изучением молекулярных механизмов тромботической микроангиопатии, позволяют сделать вывод о том, что эта патология является гораздо более распространенной, чем было принято считать ранее. Важнейшим триггером к развитию как тромботической тромбоцитопенической пурпуры, так и других вариантов тромботической микроангиопатии является беременность. Причинами тому может являться физиологическое повышение уровней фактора фон Виллебранда, характерное для беременности, активное потребление и истощение запасов ADAMTS 13, что может усугублять ранее скрытый, умеренный гене-

тически обусловленный дефицит этого фермента. Кроме того, последние данные указывают на взаимосвязь между циркулирующей антифосфолипидных антител и приобретенным дефицитом ADAMTS 13. В частности, такие механизмы могут играть важную роль в патогенезе тяжелых плацентарных осложнений беременности, в том числе преэклампсии, HELLP-синдрома. В настоящее время критерии для установления диагноза тромботической микроангиопатии значительно расширены. Эту патологию следует исключать у всех пациентов, у которых выявляется тромбоцитопения в сочетании с гемолитической анемией. Своевременная диагностика тромботической микроангиопатии имеет колоссальное значение для выбора тактики лечения, в том числе может полностью изменить подход к терапии пациенток с тяжелыми формами гестоза и HELLP-синдромом. Возможно, более глубокое изучение патогенеза тромботической микроангиопатии позволит разработать более чувствительные и специфичные методы диагностики этого патологического процесса и разработать эффективные методы его терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kentouche K., Voigt A., Schleussner E., Schneppenheim R., Budde U., Beck J.F., Stefańska-Windyga E., Windyga J. Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome // *Hamostaseologie*. — 2013 May 29. — Vol. 33, № 2. — P. 144-8.
2. Torok T.J., Holman R.C., Chorba T.L. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States—analysis of national mortality data, 1968-1991 // *Am J Hematol*. — 1995. — Vol. 50. — P. 84-90.
3. Furlan M., Lammle B. Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease // *Best Pract Res Clin Haematol*. — 2001. — Vol. 14, № 2. — P. 437-54.
4. Ruggenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura // *Kidney Int*. — 2001. — Vol. 60, № 3. — P. 831-46.
5. Moake J.L., Rudy C.K., Troll J.H. et al. Unusually large plasma factor VIII: vonWillebrand factor multimers in chronically relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura // *N Eng J Med*. — 1982. — Vol. 307. — P. 1432-1435.
6. Raife T., Montgomery R. New aspects in the pathogenesis and treatment of Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome // *Rev Clin Exp Hematol*. — 2001. — Vol. 5, № 3. — P. 536-561.
7. Furlan M., Lammle B. Deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // *Baillieres Clin Haematol*. — 1998. — Vol. 11, № 2. — P. 509-14.
8. Loirat C. Post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome: clinical aspects // *Arch Pediatr*. — 2001. — 8 Suppl 4. — P. 776s-784s.
9. Lammle B., Kremer J., Studt J.D. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura // *Hematol J*. — 2004. — 5 Suppl 3. — P. S6-11.
10. Schaller M., Studt J.D., Voorberg J., Kremer Hovinga J.A. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura development of an autoimmune response // *Hamostaseologie*. — 2013 May 29. — Vol. 33, № 2. — P. 121-30.
11. Schiphorst R.H., van de Kar N.C., van den Heuvel L.P. From gene to disease; congenital thrombotic thrombocytopenic purpura due to mutations in the ADAMTS13 gene // *Ned Tijdschr Geneeskd*. — 2003. — Vol. 147, № 49. — P. 2422-4.
12. Furlan M., Lammle B. Splenectomy in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Am J Hematol*. — 2000. — Vol. 64, № 1. — P. 79 p.
13. Furlan M. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. — 2003. — Vol. 1, № 2. — P. 243-55.
14. Tsai H.M. Molecular mechanisms in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Semin Thromb Hemost*. — 2004. — Vol. 30, № 5. — P. 549-57.
15. Remuzzi G., Galbusera M., Salvadori M. et al. Bilateral nephrectomy stopped disease progression in plasma-resistant hemolytic uremic syndrome with neurological signs and coma // *Kidney Int*. — 1996. — Vol. 49, № 1. — P. 282-6.
16. Hamasaki K., Mimura T., Kanda H. et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review // *Clin Rheumatol*. — 2003. — Vol. 22, № 4-5. — P. 355-8.
17. Karpman D., Tati R. Complement activation in thrombotic microangiopathy // *Hamostaseologie*. — 2013 May 29. — Vol. 33, № 2. — P. 96-104.
18. Mitra D., Jaffe E.A., Weksler B. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas

induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells // *Blood*. — 1997 Feb 15. — Vol. 89, № 4. — P. 1224-34.

19. Lammle R., Hovinga J. A. K., Alberio L. Thrombotic thrombocytopenic purpura // *J of Thrombosis and Haemostasis*. — 2005. — Vol. 3. — P. 1663-1675.

20. Zheng X.L. Structure-function and regulation of ADAMTS-13 protease // *J Thromb Haemost*. — 2013 Jun. — 11 Suppl 1. — P. 11-23.

21. Miyata T., Kokame K., Matsumoto M., Fujimura Y. ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japan // *Hamostaseologie*. — 2013 May 29. — Vol. 33, № 2. — P. 131-7.

22. George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a syndrome that keeps evolving // *J Clin Apheresis*. — 2004. — Vol. 19, № 2. — P. 63-5.

23. George J.N., Vesely S.K., Terrell D.R. et al. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-haemolytic Uraemic Syndrome Registry. A model for clinical research, education and patient care // *Hamostaseologie*. — 2013 May 29. — Vol. 33, № 2. — P. 105-12.

24. Studt J.D., Hovinga J.A., Radonic R. et al. Familial acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: ADAMTS13 inhibitory autoantibodies in identical twins // *Blood*. — 2004 1. — Vol. 103, № 11. — P. 4195-7.

25. Lian E.C. Thrombotic thrombocytopenic purpura—a syndrome caused by multiple pathogenetic mechanisms // *Invest Clin*. — 2001. — 42 Suppl 1. — P. 75-86.

26. Berns J.S., Kaplan B.S., Mackow R.C., Hefter L.G. Inherited hemolytic uremic syndrome in adults // *Am J Kidney Dis*. — 1992. — Vol. 19, № 4. — P. 331-4.

27. 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 8. — Vol. 325, № 6. — P. 393-7.

28. Alberio L. My patient is thrombocytopenic! Is (s)he? Why? And what shall I do? A practical approach to thrombocytopenia // *Hamostaseologie*. — 2013 May 29. — Vol. 33, № 2. — P. 83-94.

29. Kremer H.J.A., Studt J.D., Lammle B. The von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) and the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) // *Pathophysiol Haemost Thromb*. — 2003. — Vol. 33, № 5-6. — P. 417-21.

30. Furlan M., Lammle B. Assays of von Willebrand factor-cleaving protease: a test for diagnosis of familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // *Semin Thromb Hemost*. — 2002. — Vol. 28, № 2. — P. 167-72.

31. Dong J.F., Whitelock J., Bernardo A., Ball C., Cruz M.A. Variations among normal individuals in the cleavage of endothelial-derived ultra-large von Willebrand factor under flow // *J Thromb Haemost*. — 2004. — Vol. 2, № 8. — P. 1460-6.

32. Downes K.A., Yomtovian R., Tsai H.M. et al. Relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as an acute cerebrovascular accident // *J Clin Apher*. — 2004. — Vol. 19, № 2. — P. 86-9.

33. Tsai H.M., Shulman K. Rituximab induces remission of cerebral ischemia caused by thrombotic thrombocytopenic purpura // *Eur J Haematol*. — 2003. — Vol. 70, № 3. — P. 183-5.

34. McMinn J.R., George J.N. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy // *J Clin Apheresis*. — 2001. — Vol. 16, № 4. — P. 202-9.

35. McCrae K.R., Cines D.B. Thrombotic microangiopathy during pregnancy // *Semin Hematol*. — 1997. — Vol. 34, № 2. — P. 148-58.

36. Bell W.R., Kickler T.S. Thrombocytopenia in pregnancy // *Rheum Dis Clin North Am*. — 1997. — Vol. 23, № 1. — P. 183-94.

37. Yarranton H., Machin S.J. An update on the pathogenesis and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // *Curr Opin Neurol*. — 2003. — Vol. 16, № 3. — P. 367-73.

38. Knöbl P.N. Treatment of thrombotic microangiopathy with a focus on new treatment options // *Hamostaseologie*. — 2013 May 29. — Vol. 33, № 2. — P. 149-59.

39. Bell W.R., Braine H.G., Ness P.M., Kickler T.S. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients // *N Engl J Med*. — 1991 Aug 8. — Vol. 325, № 6. — P. 398-403.

40. Mant M.J., Turner A.R., Bruce D., Ritchie C., Larratt L.M. Splenectomy during partial remission in thrombotic thrombocytopenic purpura with prolonged plasma exchange dependency // *Am J Hematol*. — 1999. — Vol. 62, № 1. — P. 56-7.

41. Yomtovian R., Niklinski W., Silver B., Sarode R., Tsai H.M. Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature // *Br J Haematol*. — 2004. — Vol. 124, № 6. — P. 787-95.

42. Vanhoorelbeke K., De Meyer S.F. Animal models for thrombotic thrombocytopenic purpura // *J Thromb Haemost*. — 2013 Jun. 11. — Suppl 1. — P. 2-10.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК ПРЕЭКЛАМПСИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Женщины с дефицитом витамина D подвергаются риску развития преэклампсии тяжелой степени, установили ученые. Результаты новейшего исследования были опубликованы в журнале *Epidemiology*. Причины преэклампсии беременных до конца не изучены, хотя некоторые специалисты называют неудовлетворительное питание, высокий уровень жира в организме либо недостаточный кровоток в матке.

В своем новом исследовании ученые из Высшей школы здравоохранения Питтсбургского университета выяснили, что дефицит витамина D у беременных женщин связан с повышенным риском преэклампсии и гестационного диабета. В исследовании приняли участие 700 беременных женщин, у которых развилась преэклампсия, и 3000 здоровых беременных женщин. Ученые взяли образцы крови участниц на сроке 22 недели беременности и сразу после родов, у новорожденных сразу после рождения была взята проба крови из пуповины на наличие предшественника витамина D – 25-гидроксивитамина D.

Анализ продемонстрировал, что женщины с недостаточным уровнем витамина D на 40% были более склонны к развитию преэклампсии по сравнению с контрольной группой. «Даже минимальная нехватка витамина D почти вдвое увеличивает риск возникновения токсемии на поздних сроках беременности. У детей, рожденных матерью с преэклампсией во время беременности, в пять раз выше риск наступления ранней смерти, чем у тех, которые были рождены от здоровых матерей», — отмечает доктор Марк Клебаноф (Mark Klebanoff), ведущий автор исследования. Диета с низким содержанием белка при наличии аминокислот, подавляющих выработку инсулиноподобного фактора роста-1, позитивно сказалась на риске развития рака и диабета.

Источник: Medlinks.ru