

Тромботические микроангиопатии

Л. Б. Филатов

РЕФЕРАТ

Thrombotic microangiopathies

L. B. Filatov

SUMMARY

Thrombotic microangiopathies include thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome (HUS). The last decades have seen a break-through in understanding the pathogenesis of these disorders. The role that ADAMTS-13 deficiency plays in TTP development was revealed. The significance of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, an inherited and acquired defect of the complement system regulation, for the development of different forms of HUS was determined. The approach to TTP diagnostics changed through introducing into the clinical practice a diagnostic dyad — microangiopathic haemolytic anaemia and thrombocytopenia — the minimum of criteria necessary for diagnosing TTP (even though other clinically supported findings might be absent). As a result, the number of patients diagnosed with TTP augmented, the start of therapy moved to the first days of the disease, and the frequency of neurological symptoms, renal failure, and fever were reduced. In the last decades there have been elaborated the therapy principles (plasma exchange in TTP and atypical HUS, supportive therapy and hemodialysis in typical HUS) which allowed to improve survival rates significantly.

Keywords:

thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, microangiopathic haemolytic anaemia, schistocytes.

К тромботическим микроангиопатиям относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС). В последние десятилетия достигнут прорыв в понимании патогенеза этих заболеваний: выявлена роль дефицита фермента ADAMTS-13 в развитии ТТП; установлено значение шигатоксина, продуцируемого кишечной палочкой, врожденного и приобретенного нарушения регуляции в системе комплемента в возникновении различных форм ГУС. Изменился подход к диагностике ТТП. В клиническую практику введена диагностическая диада — микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения — минимально достаточные для постановки диагноза ТТП признаки (при отсутствии других клинически установленных причин). В результате возросло число выявленных больных ТТП, начало терапии сместилось на первые дни заболевания, снизилась частота развития неврологических симптомов, поражения почек и лихорадки. За последние десятилетия разработаны принципы терапии (плазмазамена при ТТП и атипичной форме ГУС, поддерживающая терапия и гемодиализ при типичном ГУС), позволившие значительно повысить выживаемость.

Ключевые слова

тромботическая микроангиопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, микроангиопатическая гемолитическая анемия, шистоциты.

Consultative-Diagnostic Centre of Yekaterinburg

Контакты: leonid.b.filatov@gmail.com

Принято в печать: 01 ноября 2008 г.

ВВЕДЕНИЕ

Тромботическая микроангиопатия (тромботическая микроангиопатическая гемолитическая анемия) — клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), микроваскулярным тромбозом концевых артериол и капилляров, множественной дисфункцией органов. Морфологически тромботическая микроангиопатия (ТМА) определяется как уплотнение сосудистой стенки с набуханием или отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны и отложением гиалиновых депозитов в субэндотелиальном пространстве, внутрисосудистые тромбоцитарные тромбы и окклюзия сосудов.¹ Повреждение

эндотелия сосудов при ТМА индуцирует процесс образования внутрисосудистых тромбоцитарных тромбов мелких сосудов. Потребление тромбоцитов приводит к развитию тромбоцитопении, сужение просвета сосудов вызывает микроангиопатическую гемолитическую анемию (происходит механическое разрушение эритроцитов), ишемию важнейших органов.

Обязательным элементом ТМА наряду с тромбоцитопенией является МАГА — неиммунная гемолитическая анемия с шистоцитами (фрагментированные эритроциты) в мазке крови. Обломки эритроцитов могут иметь вид полудиска с 2–3 острыми выступами (шлемообразный), треугольника, маленького неправильной формы фрагмента.^{2,3}

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

В медицинской литературе термин «тромботическая микроангиопатия» трактуется неоднозначно. Некоторые авторы⁴ используют его для обозначения целого ряда состояний, традиционно описываемых как вторичные ТТП (например, посттрансплантационная ТТП). Аргументируется такой подход тем, что диагноз ТТП предполагает немедленное назначение плазмозамены, у данной же группы больных плазмозамена неэффективна, и в этом случае плазмозаместительная терапия не показана. Существует другая точка зрения:⁵ термином «ТМА» обозначают все вторичные ТТП.

Кроме того, «ТМА» используется как морфологический термин (например, микроангиопатические изменения в биоптате почки рассматриваются как почечная ТМА).⁶

Обязательными элементами заболеваний, относящихся к так называемым ТМА-ассоциированным синдромам,⁷ являются МАГА и тромбоцитопения. Особенность заболеваний этой группы — наличие главного органа-мишени: ТТП — поражение ЦНС, ГУС — поражение почек, HELLP-синдром — поражение печени.

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

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (болезнь Мошковица)

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

Частота возникновения ТТП в США составляет 4–11 случаев в год на 1 млн населения.^{10,11} Соотношение идиопатической и вторичной форм ТТП в структуре приобретенной ТТП в регистре Японии — 51 и 49%.¹² Описаны случаи развития ТТП у пациентов в возрасте от 0 до 90 лет, медиана возраста — 35 лет, чаще возникает у женщин.^{13,14}

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

ТТП характеризуется крайне агрессивным течением и

требует начала терапии уже в первые часы возникновения, при отсутствии адекватного оперативно назначенного лечения показатель летальности приближается к 100%.¹⁵ По данным E. L. Amorosi и J. E. Ulmann, опубликовавших в 1966 г. обзор литературы и результаты собственного опыта, из 271 погибло 244 пациента с ТТП (90%).¹⁶

В конце 1970-х годов в качестве терапии стали использоваться инфузии плазмы и плазмозамена. Трансформация взгляда на лечение ТТП позволила добиваться выздоровления 70–91% больных.^{17,18}

Патогенез

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

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

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

В 1996 г. было установлено, что у больных ТТП есть дефицит металлопротеиназы, уменьшающей размеры мультимеров фактора фон Виллебранда посредством их расщепления.^{21,22} Впоследствии (2001 г.^{23,24}) она была очищена и идентифицирована как ADAMTS-13 (**A**DDisintegrin **A**nd **M**etallolprotease with **T**hrombo**S**pondin type 1 motif). В 1998 г. у взрослых пациентов с приобретенной ТТП были обнаружены аутоантитела класса IgG, ингибирующие активность металлопротеиназы.^{25,26}

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

Величина этого показателя менее 5% специфична для ТТП,³⁴ у большинства больных с тяжелым дефицитом ADAMTS-13 (< 5%) определяются антитела к нему. В то же время активность ADAMTS-13 \geq 5% не исключает ТТП.

Клиника

Сложность диагностики болезни Мошковица объясняется отсутствием у пациентов специфических клинических симптомов. Заболевание развивается, как правило, внезапно, на фоне полного здоровья. Часто возникает гриппоподобная продрома, затем появляется развернутая клиника.

E. L. Amorosi и J. E. Ulmann выявили характерную для ТТП **классическую пентаду**.¹⁵ Ее элементы:

1) тромбоцитопения, часто тяжелая (100%³⁵⁻⁴⁰); количество тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ — у большинства па-

циентов (в среднем $18 \times 10^9/\text{л}$); геморрагический синдром (геморрагии на коже (петехии), носовые, десневые и, реже, желудочно-кишечные кровотечения, меноррагии, субаракноидальные кровоизлияния, обильное кровохарканье);

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

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

4) поражение почек (96–41%³⁵⁻⁴⁰): микрогематурия (наиболее характерна); протеинурия (наиболее характерна); повышение креатинина (около 50% больных); цилиндрурия; острая почечная недостаточность (менее характерна); нефротический синдром (очень редко);

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

При ТТП у части пациентов (12–43%) возникает абдоминальный синдром (сильная боль в животе, тошнота, рвота), обусловленный абдоминальной ишемией.³⁹⁻⁴²

До недавнего времени поражение сердца не считалось типичным для ТТП. Такие симптомы, как сердцебиение, одышка (7–29,3% больных ТТП⁴²), объяснялись анемией.⁴³ Введение в клиническую практику исследования сердечных тропонинов и изменение критериев диагностики острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда позволили по-новому взглянуть на поражение сердца при ТТП.

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

Инфаркт миокарда диагностирован у 15,3–20% больных ТТП.⁴⁵ Диагноз инфаркт миокарда у пациентов с идиопатической ТТП, установленный по данным ЭКГ и увеличению уровня тропонина I (> 1 нг/мл), зафиксирован в 40,6% случаев через 2–11 дней после постановки диагноза ТТП и начала терапии плазмозаменой, характеризуется высокой летальностью (46%).⁴⁶

У пациентов с острой ТТП развивается «молчаливый» инфаркт миокарда,⁴⁵ лишь 57% больных ТТП с инфарктом миокарда имеют симптомы типичной миокардиальной ишемии.⁴⁶

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

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

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

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

При осмотре больного могут выявляться бледность кожи и слизистых оболочек, пурпура, желтуха, увеличение печени и селезенки (20%⁵), артериальная гипертензия (редко).

Лабораторные и инструментальные исследования

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

Количество шистоцитов при ТТП составляет в среднем 8,35% общего количества эритроцитов (1–18,4%, норма 0–0,27%).⁴⁸ В течение первых 2 дней в крови больных ТТП шистоцитоза может не быть.^{48,49} Шистоцитам, по мнению некоторых исследователей, должна отводиться большая роль в дифференциальной диагностике ТМА. Утверждается, что достаточным аргументом в пользу ТТП является доля шистоцитов, значительно превышающая 1% от общего количества эритроцитов.^{20,48}

Определение ADAMTS-13 и антител к нему еще не стало рутинным во врачебной практике. Тяжелый дефицит ADAMTS-13 ($< 5\%$) характерен как для наследственной ТТП,⁵ так и для большинства (80%) пациентов с идиопатической ТТП.^{5,14} Кроме того, у части больных идиопатической ТТП с тяжелым дефицитом ADAMTS-13 ($< 5\%$) определяются антитела к последнему.^{5,14} Для большинства случаев вторичной ТТП тяжелый дефицит ADAMTS-13 ($< 5\%$) нехарактерен.

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

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

Диагностика

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

- 1) тромбоцитопения;
- 2) МАГА.¹⁵

Некоторые авторы считают, что диагноз ТТП может быть определен при наличии тромбоцитопении и МАГА в сочетании с повышенной активностью ЛДГ в сыворотке крови.⁵⁰

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

Снижение частоты развития трех перечисленных элементов пентады, отмечаемое в последние годы, является результатом пересмотра признаков, необходимых для обоснования диагноза ТТП: ускорилась диагностика, сократился период от возникновения заболевания до начала терапии. О влиянии оперативности диагностики и, как следствие, быстро начатого лечения на предотвращение «разворачивания пентады» свидетельствуют результаты исторического анализа клиники заболевания. Раннее начало терапии предотвращает поражение так называемых органов-мишеней, которые страдают из-за отсутствия лечения в первые часы заболевания.

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

1. Во всех случаях впервые выявленного неиммунного гемолиза необходимо ставить вопрос об исключении МАГА и проводить подсчет шистоцитов.

2. В каждом случае впервые обнаруженной тромбоцитопении необходимо исключать ТТП (следует выявлять гемолиз).

Геморрагический синдром при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре сходен с таковым при ТТП, т. к. в обоих случаях обусловлен тромбоцитопенией. В миелограмме наблюдается увеличение количества мегакариоцитов. Ошибки при трактовке клинических признаков ТТП в пользу диагноза идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура следующие: во-первых, анемия с увеличением количества ретикулоцитов в крови и эритрокариоцитов в миелограмме, вызванная гемолизом, может быть ошибочно объяснена как следствие носового, маточного или желудочно-кишечного кровотечения; во-вторых, наличие фрагментированных эритроцитов (шистоцитов) в мазке крови врачи-лаборанты, как правило, не описывают; в-третьих, в качестве причины микрогематурии может рассматриваться тромбоцитопения; в-четвертых, внезапно развившееся поражение ЦНС может расцениваться как кровоизлияние в головной мозг. Проводимая терапия глюкокортикостероидами в такой ситуации, как правило, неэффективна.

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

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

Классификация ТТП представлена в табл. 1

Таблица 1. Классификация тромботической тромбоцитопенической пурпуры, характеристика лечения отдельных форм

Классификация ТТП	Терапия	Эффективность плазмозамены
1. Наследственная ТТП (синдром Upshaw—Schulman)	Свежезамороженная плазма	
2. Приобретенная ТТП		
2.1. Идиопатическая ТТП	Плазмозамена	Высокая ¹
2.2. Вторичная ТТП		
2.2.1. ТТП, связанная с беременностью	Плазмозамена	Высокая
2.2.2. ТТП, сопряженная с аутоиммунными болезнями	Иммуносупрессивная терапия + плазмозамена	Средняя ²
2.2.3. ТТП, развившаяся после приема лекарственных препаратов		
2.2.3.1. ТТП, вызванная острой иммуноопосредованной лекарственной токсичностью (тиклопидин, клопидогрел, хиинин)	Плазмозамена	Высокая
2.2.3.2. Лекарственная дозозависимая ТТП (цитостатики (митомин, гемцитабин, циклофосфан), ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус))	Отмена препарата	Низкая
2.2.4. ТТП на фоне инфекции		
2.2.4.1. ТТП, ассоциированная с <i>Escherichia coli</i> O157:H7	Плазмозамена	Средняя
2.2.4.2. ВИЧ-ассоциированная ТТП	Плазмозамена + высокоактивная антиретровирусная терапия	средняя
2.2.5. ТТП после трансплантации органов и тканей	Плазмозамена не показана (отмена циклоспорина А, лечение РТПХ, инфекции)	Низкая
2.2.6. ТТП при онкологических заболеваниях	Плазмозамена не показана (лечение основного заболевания)	Низкая

¹ Высокая эффективность — 70–90% ремиссий.

² Средняя эффективность — около 50%.

Дифференциальная диагностика

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

Мегалобластная анемия. При первом обследовании пациента с мегалобластной анемией может выявляться анемия с признаками гемолиза и шистоцитами, тромбоцитопения, повышение активности ЛДГ, уровня билирубина, ментальные нарушения. При этой анемии редко бывает геморрагический синдром. Для нее характерны панцитопения, макроцитоз и гиперхромия эритроцитов. Диагностика мегалобластной анемии: определение содержания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сыворотке или обнаружение мегалобластного кроветворения в миелограмме. Но нельзя забывать о том, что при

ТТП тоже могут быть признаки дефицита фолиевой кислоты, вызванные гемолизом.

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

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Болезнь проявляется тромбоцитопенией, внутрисосудистым гемолизом и тромбозами (мы наблюдали больную, у которой в дебюте пароксизмальной ночной гемоглобинурии после внутривенной урографии развилась олигурическая острая почечная недостаточность, по поводу которой пациентка лечилась в отделении гемодиализа с диагнозом ГУС). При па-

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

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

Диффузные болезни соединительной ткани могут давать клинику, сходную с ТТП: тромбоцитопения, гемолиз, иногда в сочетании с лихорадкой, поражением ЦНС и почек. В первую очередь это касается системной красной волчанки. Для системной красной волчанки характерны Кумбс-положительная гемолитическая анемия, LE-клетки, антиядерные антитела. При диффузных болезнях соединительной ткани возможна и вторичная ТТП.

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

Злокачественная артериальная гипертензия характеризуется фибриноидным некрозом артериол, тяжелым сосудистым поражением. Клинические проявления злокачественной артериальной гипертензии: тяжелая гипертензия (АД $\geq 200/140$ мм рт. ст.), энцефалопатия, застойная сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, отек диска зрительного нерва. Злокачественная артериальная гипертензия может осложняться МАГА и тромбоцитопенией. Наличие у таких больных четырех элементов пентады ТТП (МАГА, тромбоцитопения, неврологические нарушения, поражение почек) осложняет диагностику. ТМА может возникнуть и при более низком АД, и без отека диска зрительного нерва.⁵⁶ После нормализации АД происходит восстановление тромбоцитов и прекращение гемолиза. Частота возникновения: 1 % пациентов с гипертензией.⁵⁷

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС). Впервые КАФС выделил R. A. Asherson (ЮАР, 1992). Ряд авторов предлагают рассматривать КАФС как ТМА с антифосфолипидными антителами.⁵⁸ Диагностические критерии КАФС: вовлечение, по крайней мере, трех органов/систем/тканей; манифестация одномоментно или в течение недели; гистологическое выявление окклюзии мелких сосудов как минимум в одном органе/ткани; лабораторное подтверждение наличия антифосфолипидных антител.⁵⁹ Для КАФС характерны поражение почек (78 %), сердца (66 %), легких (56 %), ЦНС (50 %), кожи (50 %), тромботические манифестации, включающие эмболию легочной артерии и глубокий венозный тромбоз, ДВС-синдром (25 %).⁶⁰ Микроваскулярная манифестация: почечная ТМА, респираторный дистресс-синдром, цере-

бральные микротромбы и микроинфаркты, микротромбы в миокарде. Летальность очень высокая — 48%.⁶¹ В то же время плазмазаместительная терапия эффективна у 73 % пациентов.⁵⁸ Плазмазамена при возникновении ТМА при КАФС считается терапией первой линии.⁵⁸ КАФС, протекающий без тромбозов крупных сосудов, практически неотличим от ТТП.^{62,63} Частота возникновения: 1 % пациентов с антифосфолипидным синдромом.⁵⁸

Лечение

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

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

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

Главный принцип, которым должен руководствоваться врач при возникновении вопроса о вероятном диагнозе ТТП, — принцип молниеносного реагирования: терапию следует начинать незамедлительно.

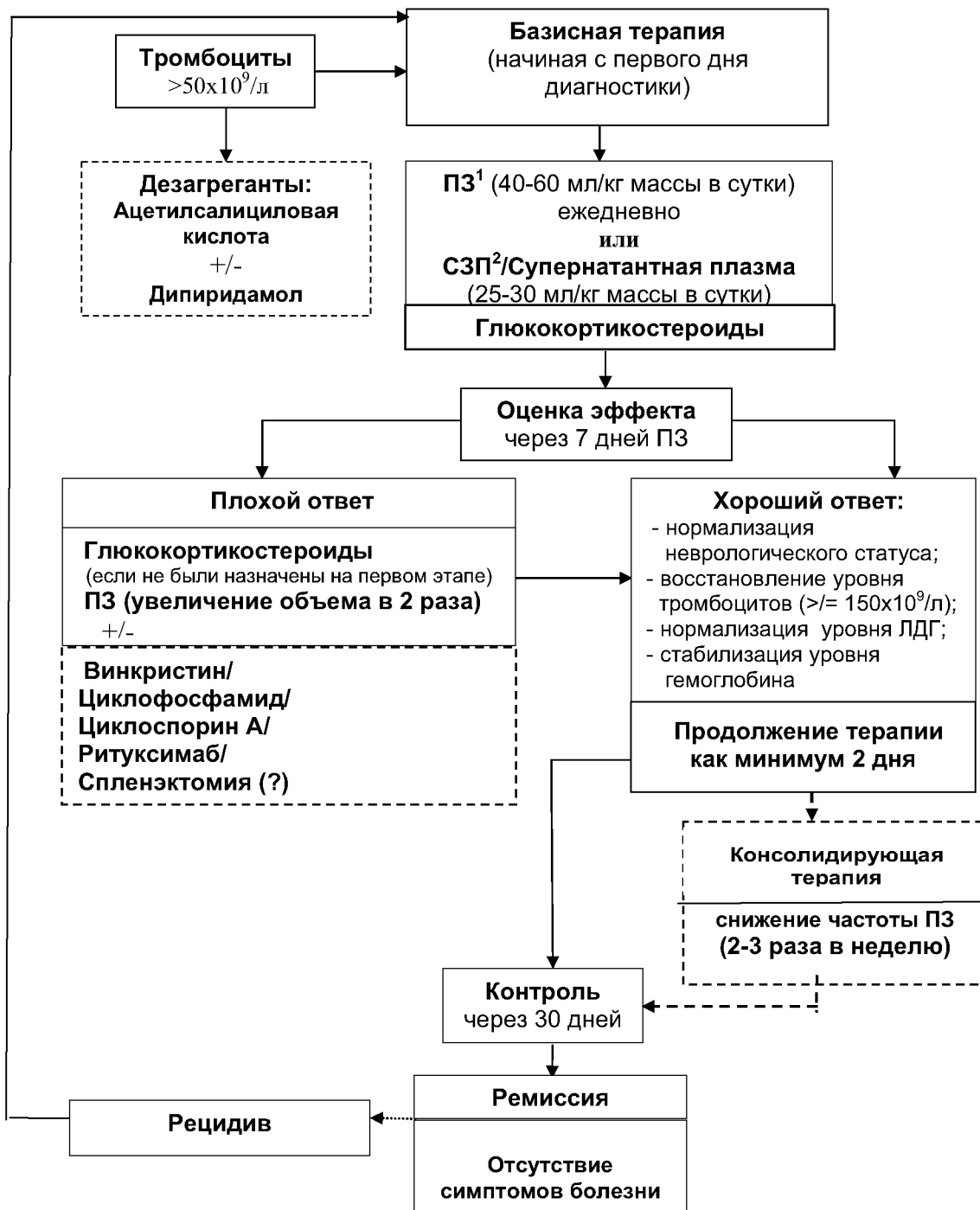
Рандомизированное исследование, проведенное G. A. Rock и соавт. (Канадская группа афереза, 1991), показало большую эффективность плазмазамены по сравнению с инфузиями свежесамороженной плазмы: показатель выживаемости через 6 мес. — 78,4 и 49 % соответственно ($p = 0,002$).¹⁷ При плазмаферезе удаляется ингибитор металлопротеиназы, а при вливании свежесамороженной плазмы или криосупернатантной плазмы этот фермент вводится в организм.

Алгоритм лечения приобретенной ТТП приведен на рис. 1,^{15,49} элементы, включенные в отдельные режимы терапии ТТП, выделены пунктиром.

Базисная терапия ТТП. Начать лечение желательного в течение первых суток болезни. Терапия должна включать плазмазамену — плазмаферез в объеме 40–60 мл/кг в сутки.¹⁵ Необходимый объем плазмы при массе тела пациента 60 кг составляет 2400–3600 мл в сутки. В случае невозможности немедленной плазмазамены следует проводить инфузии больших доз свежесамороженной плазмы (или криосупернатантной) — 25–30 мл/кг в сутки. По эффективности данная терапия в большинстве случаев сопоставима с плазмазаменой, однако около 30 % больных нуждаются в переводе на плазмазамену из-за перегрузки жидкостью.⁶⁴

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

Глюкокортикостероиды, учитывая сведения о роли аутоантител в развитии болезни, применяются в качестве иммунодепрессантов. Некоторые режимы в дополнение к плазмазамене с первого дня лечения ТТП предусматривают



¹ПЗ – плазмозамена, ²СЗП – свежемороженая плазма

Рис. 1. Алгоритм терапии приобретенной ТТП

применение глюкокортикостероидов (преднизолон 1–2 мг/кг массы тела) или пульс-терапии метилпреднизолоном (1 г в/в 3 дня).⁴⁹ Ряд протоколов лечения предусматривает использование их при идиопатической ТТП с первого дня терапии.¹⁰ Гормонотерапию продолжают до получения полного ответа, затем начинают медленное снижение дозы до полной отмены. Имеются данные о результативности монотерапии гормонами при легких формах ТТП.¹⁸

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

В настоящее время активно изучается целесообразность применения ритуксимаба в качестве первой линии терапии у больных идиопатической ТТП в дополнение к плазмозамене

и глюкокортикостероидам. Предварительные данные многоцентрового нерандомизированного исследования свидетельствуют об уменьшении доли пациентов с рефрактерной ТТП и снижении количества рецидивов при добавлении ритуксимаба к базисной терапии.⁶⁶

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

Оценка ответа на терапию. Эффективность базисной терапии оценивают через 7 дней лечения. Количество тром-

боцитов — наиболее важный параметр оценки результата терапии. Ответом на терапию является устранение неврологических симптомов, нормализация количества тромбоцитов ($\geq 150 \times 10^9/\text{л}$), восстановление активности ЛДГ, стабилизация уровня гемоглобина.

Считается целесообразным осуществлять плазмозамены ежедневно до получения ответа на терапию, затем еще в течение как минимум 2 дней.⁴⁹ Нет клинических параметров, определяющих оптимальную продолжительность терапии. Больным с тяжелым дефицитом ADAMTS-13 ($< 5\%$) в момент постановки диагноза из-за частых обострений необходима постепенная отмена плазмозамен.⁶

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

Такие обострения возникают у 7% больных с быстрым полным ответом на лечение (полное восстановление на 5-й день терапии), у пациентов же с более медленным ответом частота подобных обострений достигает 77%.³⁶

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

Обострение характеризуется нарастанием тромбоцитопении, возникновением других симптомов болезни после получения ответа на терапию на фоне проведения плазмозамены, возвращением тромбоцитопении после отмены плазмозамены в течение месяца. Обострение требует интенсификации лечения. При развитии обострения на фоне преднизолона показана более интенсивная иммуносупрессивная терапия, например применение ритуксимаба.⁶

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

Лечение рефрактерной болезни. Нет единой тактики лечения пациентов с рефрактерной ТТП. При отсутствии эффекта от плазмозамены целесообразно увеличить объем заменяемой плазмы в 2 раза.¹⁵ Если до этого этапа терапия не включала глюкокортикостероидов, после фиксации рефрактерности они назначаются.¹⁵ В разных протоколах к плазмозамене и глюкокортикостероидам добавляются иммуносупрессивные препараты.

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

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

Циклоспорин А.^{49,70} Несмотря на увеличение риска возникновения посттрансплантационных ТМА при лечении циклоспорином, имеются сведения о его результа-

тивности при тяжелой рефрактерности. Режим I: 2–3 мг/кг массы тела; режим II: 5 мг/кг; режим III: 150 мг в сутки. Клинический и гематологический ответ отмечается через 7–14 дней после начала приема препарата. Циклоспорин А нормализует ADAMTS-13, приводит к исчезновению ингибитора. Оптимальная продолжительность терапии не определена,⁴⁹ хотя, по мнению некоторых авторов, она составляет 6 мес.⁷⁰

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

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

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

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

Рецидивирование каждые 3 нед. характерно для наследственной формы ТТП (синдром Upshaw—Schulman).²⁰ В ряде случаев заболевание проявляется у взрослых на фоне инфекции, оперативного вмешательства, беременности.^{5,10,49}

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

Кроме того, по данным, полученным в малых группах пациентов, мониторинг активности ADAMTS-13 и антител к нему у больных после острого эпизода ТТП позволяет выявить пациентов с начинающимся рецидивом. Назначение ритуксимаба в данной ситуации нормализует активность ADAMTS-13 и снижает титры антител.^{79,80}

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

Профилактика рецидива. С целью снижения риска рецидива применяется спленэктомия, роль которой в лечении ТТП до сих пор дискутируется. Существуют данные об эффективности спленэктомии^{81,82} при рецидиве ТТП, а также при рефрактерности к плазмозамене.

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

Лечение наследственной ТТП. Инфузии плазмы (5–10 мл/кг) каждые 2–4 нед. без плазмозамены должны предотвращать возникновение рецидива.^{5,88}

Создан рекомбинантный человеческий ADAMTS-13, который дает положительный эффект при добавлении к крови больного с врожденной формой ТТП, данные получены *in vitro*.⁸⁹

Характеристика терапии отдельных форм ТТП приведена в табл. 1.

Динамика симптомов в процессе лечения. Улучшение неврологической симптоматики наблюдается через 1–7 дней после начала терапии, медиана времени восстановления составляет 3 дня. Снижение активности ЛДГ на 50 % происходит через 1–20 дней, период нормализации колеблется в пределах от 2 до 22 дней. Рост количества тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ отмечается через 3–28 дней, период увеличения количества тромбоцитов до $150 \times 10^9/\text{л}$ — 3–32 дня. Для существенного снижения уровня креатинина требуется от 2 до 35 дней, для возврата уровня креатинина к базовому/нормальному необходимо 8–36 дней.⁵¹ Клинические симптомы исчезают в течение 24–72 ч после начала плазмозамены, предшествуя гематологическому ответу.³⁶ Для устранения симптомов болезни требуется от 3 до 36 плазмозамен.⁴⁹

Изучается возможность использования результатов анализа активности ADAMTS-13 и наличия антител к нему в оценке ответа на терапию. В малых группах больных получены данные о связи наличия ингибитора (антител к ADAMTS-13) в момент диагноза с более медленным ответом на плазмозамену, рефрактерностью и ранней летальностью. Больных с высокой активностью ингибитора ADAMTS-13 предполагается рассматривать в качестве кандидатов для проведения более интенсивной иммуносупрессивной терапии.^{78,90}

Возможные осложнения при проведении плазмозамены:^{13,15} осложнения, связанные с центральным венозным катетером (пневмоторакс/геморрагии — 4 %, инфекции — 15 %, тромбозы — 10 %); аллергические реакции, обусловленные введением плазмы (4 %); осложнения, вызванные выполнением аппаратных аферезов (уменьшение объема циркулирующей крови, алкалоз); инфекции, связанные с трансфузией плазмы; последствия цитратной токсичности (парестезии, судороги или тетания при развитии гипокальцемии). Летальность, связанная с плазмозаменами, составляет 2,4 %.⁹¹

Долгосрочные результаты терапии. Несмотря на наличие всех параметров ремиссии, восстановление не всегда бывает полным: после серьезного ишемического пора-

жения головного мозга в некоторых случаях сохраняются остаточные изменения (4,76 %),⁶⁵ у значительной части пациентов отмечается слабость, ухудшение памяти, головная боль.³⁴ Эти последствия глубокой системной ишемии могут наблюдаться несколько лет, к счастью, у многих пациентов наступает улучшение. При тяжелом поражении почек у ряда больных может развиваться хроническая почечная недостаточность.³⁴ Персистирующие кардиальные нарушения могут иметь место после выздоровления.⁴³

К группе тромботических микроангиопатий относится ГУС.

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Синдром впервые описан С. Е. von Gasseg и соавт. (Швейцария, 1955) у детей с продромой в виде кровавой диареи, с тромбоцитопенией, МАГА и острой почечной недостаточностью. Установлена связь синдрома с энтерогеморрагической *Escherichia coli*, продуцирующей шигатоксин (взаимосвязь синдрома с инфекцией выявлена М. А. Karmali и соавт. в 1983 г.). Большинство случаев (80 %) вызвано серотипом *E. coli* O157:H7. Кроме того, причиной ГУС могут быть другие серотипы кишечной палочки или *Shigella dysenteriae muna 1*.⁵ Значительно реже заболевание возникает у взрослых пациентов. ГУС может развиваться вслед за диареей (эта форма традиционно обозначается как Д⁺ ГУС), но встречается и атипичная (бездиарейная) форма (так называемый Д⁻ ГУС) с более плохим прогнозом.

Классификация ГУС приведена в табл. 2.

Типичный ГУС (ГУС, ассоциированный с шигатоксином/ассоциированный с диареей/Д⁺ ГУС). Эта форма — классическая, диагностируется у 90 % пациентов с этой патологией. Общая частота шигатоксин-ассоциированного ГУС оценивается как 2,1:100 000 населения в год.⁹² Болеют в основном дети до 10 лет.⁵ Инфицирование происходит через контаминированную пищу и воду. Средний интервал между инфицированием кишечной палочкой и болезнью составляет 3 дня (1–8 дней).⁹²

Заболевание обычно начинается со спастической боли в животе и поноса, который в течение 2 дней становится кровавым у 70 % заболевших. Тошнота отмечается у 30–60 % пациентов, у $1/3$ больных — лихорадка. Количество лейкоцитов в крови, как правило, повышено. ГУС в большинстве случаев диагностируется через 6 дней после начала диареи.⁹²

Для заболевания характерно острое начало МАГА, тромбоцитопении и поражения почек. Почечные симптомы включают протеинурию, гематурию, артериальную гипертензию и олигурию/анурию.⁵ Иногда развивается полиорганная патология. Поражение ЦНС (включая инсульт, судороги и кому) возникает у 25 % пациентов, может поражаться сердце, ЖКТ, поджелудочная железа, печень.⁹²

Лабораторные исследования выявляют нормальное или несколько удлиненное протромбиновое время и АПТВ. Содержание фибриногена в плазме нормальное или повышенное, концентрация продуктов деградации фибрина может быть увеличена. Активность ADAMTS-13 при данной патологии нормальная.⁵ Продуцирующую шигатоксин *E. coli* можно обнаружить в культурах кала. В исследовательских лабораториях проводят серологические тесты для выявления антител к *E. coli* O157. Диагноз устанавливается на основании триады: МАГА, тромбоцитопения, поражение почек (острая почечная недостаточность развивается у 55–70 % больных⁹²).

Оптимальное лечение ассоциированного с диареей ГУС

Таблица 2. Классификация гемолитико-уремического синдрома, характеристика лечения отдельных форм^{92,93}

Классификация ГУС	Терапия
1. ГУС, ассоциированный с шигаподобным токсином (типичный/ассоциированный с диареей/Д ⁺)	
1.1. <i>Escherichia coli</i>	Поддерживающая терапия
1.2. <i>Shigella dysenteriae</i> типа 1	Поддерживающая терапия + антибиотики
2. ГУС, не связанный с шигатоксином (атипичный/бездиарейный/Д ⁻)	
2.1. ГУС на фоне инфекции	
2.1.1. Бактерии — <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Антибиотики (без плазмы)
2.1.2. Вирус — ВИЧ	Плазмозамена
2.2. Лекарственный ГУС (противоопухолевые препараты, антикоагулянты, иммуносупрессивные препараты)	Отмена лекарства + плазмозамена
2.3. ГУС, связанный с беременностью	Плазмозамена
2.4. Послеродовой ГУС	Плазмозамена
2.5. ГУС на фоне аутоиммунных заболеваний	Лечение основного заболевания, при СКВ* + плазмозамена
2.6. Идиопатический ГУС	Плазмозамена
2.7. Болезни регуляции комплемента	
2.7.1. Генетические болезни регуляции комплемента (мутации генов фактора Н, мембранного кофакторного протеина (CD46), фактора I)	Плазмозамена
2.7.2. Приобретенные болезни регуляции комплемента (антитела к фактору Н)	Плазмозамена

*СКВ — системная красная волчанка.

возможно при условии тщательного контроля баланса жидкости, электролитов и АД. Положительный эффект от плазмозамены при Д⁺ ГУС не доказан.⁴⁹ Роль антибиотикотерапии в лечении инфекции *E. coli* не определена.^{5,49}

Значительной части (70%) пациентов с Д⁺ ГУС требуются трансфузии эритроцитов, в проведении гемодиализа нуждается 50% больных. Выздоровливает 70–80% детей. Несмотря на то что летальность у младенцев и маленьких детей в развитых странах снизилась, когда диализ стал доступен, все же 3–5% больных умирают во время острой фазы болезни, у 12% развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности, у 25% остается снижение клубочковой фильтрации (< 80 мл/мин).⁹²

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

Атипичный ГУС (ГУС, не связанный с шигатоксином/бездиарейный/Д⁻ ГУС). У 50% пациентов болезнь обусловлена дисрегуляцией в системе комплемента, вызванной мутацией факторов Н, I, В, мембранного кофакторного протеина (CD46) или аутоантителами к фактору Н.⁹⁶ Кроме того, Д⁻ ГУС может развиваться на фоне инфекции (*Streptococcus pneumoniae*, ВИЧ), после приема лекарств, на фоне опухоли, после трансплантации органов и тканей, во время беременности, после родов, при аутоиммунных болезнях (системная красная волчанка, системная склеродермия, антифосфолипидный синдром). Возможен и идиопатический атипичный ГУС.⁹²

При атипичном ГУС (идиопатический, связанный с беременностью, ассоциированный с ВИЧ, при дефиците факторов Н, I, CD46) целесообразно применять свежезамороженную плазму или проводить плазмозаммену. Такая терапия при бездиарейном ГУС снизила летальность с 50 до 25%.⁹² Прогноз при атипичном ГУС хуже, чем при Д⁺ ГУС. Семейные формы часто рецидивируют, в т. ч. после трансплантации почек.⁵

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиника ТТП не имеет специфических черт, поэтому пациенты могут быть госпитализированы в хирургическое отделение по поводу абдоминальной боли с подозрением на острый живот, в инфекционное — в связи с желтухой и лихорадкой, а также в реанимационное, неврологическое и терапевтическое отделения. При диагностике ГУС, как правило, возникает меньше проблем, т. к. при развитии острой почечной недостаточности больные осматриваются врачами отделения гемодиализа, которые знакомы с данной патологией.

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

Рекомендуемые лабораторные исследования: полный анализ крови (тромбоциты, исследование мазка крови, подсчет ретикулоцитов), коагулограмма (фибриноген и тесты паракоагуляции), печеночные пробы, анализ мочи, электролиты, креатинин, проба Кумбса, активность ЛДГ, уровень гаптоглобина, антифосфолипидные антитела, антинуклеарные антитела, сердечные тропонины. Врачам-лаборантам следует обращать особое внимание на мазки крови с повышенным количеством шистоцитов. При обнаружении фрагментированных эритроцитов при исследовании мазка необходим их подсчет.

Условием постановки клинического диагноза ТТП (при отсутствии других причин) является наличие как минимум двух симптомов: тромбоцитопения и МАГА.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed S., Siddiqui R. K., Siddiqui S. A. et al. HIV associated thrombotic microangiopathy. Postgrad. Med. J. 2002; 78(923): 520–5.
2. Bull Br. S., Breton-Gorius J. Morphology of the erythron/Williams Hematology, 1995: 349–63.
3. Lesesve J.-F., Salignac S., Lecompte T., Bordignon P. Automated measurement of schistocytes after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004; 34(4): 357–62.
4. George J. N. Hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: defining a disorder. Bone Marrow Transplant. 2008; 41(11): 917–8.
5. Sadler J. E., Poncz M. Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. Ch. 124. Antibody-mediated thrombotic disorders: idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia. Williams Hematology, 7th Edition, McGraw-Hill Medical, 2007: 2031–54.
6. George J. N., Terrell D. R., Swisher K. K., Vesely S. K. Lessons learned from the Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome Registry. J. Clin. Apheresis 2008; 23(4): 129–37.
7. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. Ther. Apheresis 2002; 6(4): 320–8.
8. 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.
9. Singer K., Bornstein F. P., Wile S. A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. Blood 1947; 2(6): 542–54.
10. George J. N. Thrombotic thrombocytopenic purpura. N. Engl. J. Med. 2006; 354(18): 1927–35.
11. Terrell D. R., Williams L. A., Vesely S. K. et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. J. Thromb. Haemost. 2005; 3(7): 1432–6.
12. Matsumoto M., Uagi H., Ishizashi H. et al. The Japanese experience of TTP/HUS: analysis of 290 patients. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2003; 102(11): abstract 2973.
13. Nabhan Ch., Kwaan H. C. Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematol. Oncol. Clin. N. Am. 2003; 17(1): 177–99.
14. Scully M., Yarranton H., Liesner R. et al. Regional UK TTP Registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. Br. J. Haematol. 2008; 142(5): 819–26.
15. George J. N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Blood 2000; 96(4): 1223–9.
16. George J. N., Vesely S. K. Thrombotic thrombocytopenic purpura: from the bench to the bedside, but not yet to the community. Ann. Intern. Med. 2003; 138(2): 152–3.
17. Rock G. A., Shumak K. H., Buskard N. A. et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N. Engl. J. Med. 1991; 325(6): 393–7.
18. Bell W. R., Braine H. G., Ness P. M., Kikler T. A. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. N. Engl. J. Med. 1991; 325(6): 398–403.
19. Moake J. L., Rudy C. K., Troll J. H. et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N. Engl. J. Med. 1982; 307(23): 1432–5.
20. Moake J. L. Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura/ in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology 2004: 407–23.
21. Furlan M., Robles R., Lmmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. Blood 1996; 87(10): 4223–34.
22. Tsai H.-M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. Blood 1996; 87(10): 4235–44.
23. Fujikawa K., Suzuki H., McMullen B., Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. Blood 2000; 98(6): 1662–6.
24. Zheng X., Chung D., Takayma T. K. et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. J. Biol. Chem. 2001; 276(44): 41059–63.
25. Furlan M., Robles R., Galbucera M. et al. Von Willebrand factor — cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N. Engl. J. Med. 1998; 339(22): 1578–84.
26. Tsai H.-M., Lian E. Ch.-Y. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N. Engl. J. Med. 1998; 339(22): 1585–94.
27. Bianchi V., Robles R., Alberio L. et al. Von Willebrand factor — cleaving protease (ADAMTS13) in thrombotic thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2002; 100(2): 710–3.
28. Studt J.-D., Kremer Hovinga A., Alberio L. et al. Von Willebrand factor — cleaving protease (ADAMTS-13) activity in thrombotic microangiopathies: diagnostic experience 2001/2002 of a single research laboratory. Swiss. Med. Wkly. 2003; 133(23–24): 325–32.
29. Tsai H.-M. Deficiency of ADAMTS13 and thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2002; 100(10): 3839–40.
30. Lmmle B., Bianchi V., Alberio L., Furlan M. ADAMTS13 and thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2002; 100(10): 3840–1.
31. Remuzzi G., Galbusera M., Mannucci P. M. ADAMTS13 in thrombotic microangiopathies. Blood 2002; 100(10): 3842.
32. Wyrick-Glatzel J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and ADAMTS-13: New insights into pathogenesis, diagnosis, and therapy. Lab. Med. 2004; 35(12): 733–40.
33. Miyata T., Kokame K. New ADAMTS13 assays and clinical applications/ in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology 2004: 407–23.
34. George J. N., Sadler J. E., Lmmle B. Platelets: thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology 2002: 315–34.
35. George J. N. Thrombotic thrombocytopenic purpura — hemolytic uremic syndrome Newsletter. TTP-HUS 1999; N.5 (August). <http://moon.ouhsc.edu/jgeorge/TTPNEWS5.htm>.
36. Sarode R., Gottschall J. L., Aster R. H., McFarland J. G. Thrombotic thrombocytopenic purpura: early and late responders. Am. J. Hematol. 1997; 54(2): 102–7.
37. Dervenoulas J., Tsirogitis P., Bollas G. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS): treatment outcome, relapses, prognostic factors. A single-center experience of 48 cases. Ann. Hematol. 2000; 79(2): 66–72.
38. Suwaidi Vukovi N., Budi in., Elezovi I. The successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine: a case report. Haema. 2005; 8(2): 300–3.
39. George J. N. Clinical course and long-term outcomes of thrombotic thrombocytopenic purpura. In: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology 2004: 407–23.
40. Tuncer H. H., Oster R. A., Huang Sh. T., Marques M. B. Predictors of response and relapse in a cohort of adults with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a single-institution experience. Transfusion 2007; 47(107): 107–14.
41. George J. N., El-Harake M. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms. Williams Hematology, 1995: 1290–315.
42. Scully M., Yarranton H., Liesner R. et al. The South East England Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry. Blood 2006; 108(11): abstract 1064.
43. Hawkins B. M., Abu-Fadel M., Vesely S. K., George J. N. Clinical cardiac involvement in thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review. Transfusion 2008; 48(2): 382–90.
44. Hughes Cl., Scully M., Huntley, N. et al. Review of cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with IgG antibodies to ADAMTS-13. Haematologica 2008; 93(1): abstract 1448.
45. Wahla A. S., Ruiz J., Noureddine N. et al. Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura. A single center experience and literature review. Eur. J. Haematol. 2008; 81(4): 311–6.
46. Patschan D., Witzke O., Drhzen U. et al. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies — clinical characteristics, risk factors and outcome. Nephrol. Dial. Transplant. 2006; 21(6): 1549–54.
47. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.
48. Burns E. R., Lou Y., Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Am. J. Hematol. 2004; 75(1): 18–21.
49. Guidelines of the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. Br. J. Haematol. 2003; 120(4): 556–73.
50. Moake J. L. Thrombotic microangiopathies. N. Engl. J. Med. 2002; 347(8): 589–600.
51. Thompson C. E., Damon L. E., Ries C. A., Linker C. A. Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. Blood 1992; 80(8): 1890–5.
52. George J. N., Li X., McMinn J. R. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uraemic syndrome following allogeneic HPC transplantation: diagnostic dilemma. Transfusion 2004; 44(2): 294–304.
53. Kanamori H., Takaishi Y., Takabayashi M. et al. Clinical significance of fragmented red cells after allogeneic bone marrow transplantation. Int. J. Hematol. 2003; 77(2): 180–4.
54. Zomas A., Saso R., Powles R. et al. Red cell fragmentation (schistocytosis) after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1998; 22(8): 777–80.
55. Ruutu T., Barosi G., Benjamin R. J. et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. Haematologica 2007; 92(1): 95–100.
56. Egan J. A., Bandarenko N., Hay S. N. et al. Differentiating thrombotic microangiopathies induced by severe hypertension from anemia and thrombocytopenia seen in thrombotic thrombocytopenic purpura. J. Clin. Apheresis 2004; 19(3): 125–9.
57. Khanna A., McCullough P. A. Malignant hypertension presenting as hemolysis, thrombocytopenia, and renal failure. Rev. Cardiovasc. Med. 2003; 4(4): 255–9.
58. Espinosa G., Bucciarelli S., Cervera R. et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. Ann. Reum. Dis. 2004; 63(6): 730–6.
59. Asherson R. A., Cervera R., de Groot P. G. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification cri-

- teria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12(7): 530–4.
60. Levine J. S., Branch D. W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(10): 752–63.
61. Rand J. H. The antiphospholipid syndrome. *Hematology* 2007: 136–42.
62. Asherson R. A. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: «PRE-APS» (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes («MAPS»). *Autoimmun. Rev.* 2006; 6(2): 76–80.
63. Аверсзон П. А. Варианты антифосфолипидного синдрома: несколько новых концепций? *Тер. арх.* 2008; 5: 83–5.
64. Coppo P., Bussel A., Charrier S. et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(1): 27–38.
65. Shumak K. H., Rock G. A., Nair R. C. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122(8): 569–72.
66. Scully M., Cavenagh J., Hunt B. et al. A Phase II study to assess the safety, efficacy and tolerability of rituximab in combination with plasma exchange in patients with acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110(11): abstract 1303.
67. Bobbio-Pallavicini E., Porta C., Centurioni R. et al. Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. The Italian Cooperative Group for TTP. *Eur. J. Haematol.* 1994; 52(4): 222–6.
68. Ferrara F., Copia C., Annunziata M. et al. Vincristine as salvage treatment for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann. Hematol.* 1999; 78(11): 521–3.
69. Allan D. S., Kovacs M. J., Clark W. F. et al. Frequently relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cytotoxic immunosuppressive therapy. *Haematologica* 2001; 86(8): 844–50.
70. Cataland S. R., Jin M., Zheng X. L. et al. An evaluation of cyclosporine alone for the treatment of early recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4(5): 1162–4.
71. Gutterman L. A., Kloster B., Tsai H. M. et al. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol. Dis.* 2002; 28(3): 385–91.
72. Fakhouri F., Vernant J.-P., Veyradier A. et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13 deficient-thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005; 106(6): 1932–7.
73. Fakhouri F., Derouere B., Hummel A. A new treatment for TTP? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21(3): 577–9.
74. Jasti S., Coyle Th., Gentile T. et al. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: A report of 12 cases and review of literature. *J. Clin. Apheresis* 2008; 23(5): 151–6.
75. Tsai H.-M. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Mol. Med.* 2002; 80(10): 639–47.
76. Jin M., Casper T. C., Cataland S. R. et al. Relationship between ADAMTS13 activity in clinical remission and the risk of TTP relapse. *Br. J. Haematol.* 2008; 141(5): 651–8.
77. Peyvandi F., Lavoretano S., Palla R. et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 2008; 93(2): 232–9.
78. Zheng X. L., Kaufman R. M., Goodnough L. T., Sadler J. F. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103(11): 4043–9.
79. Scully M., Starke R., Mackie I., Machin S. J. Acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: predicting relapse and response to treatment. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11): abstract 1059.
80. von Auer Ch., Hess G., Scharer I. Prevention of complete TTP relapses by immediate initiation of rituximab treatment. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110(11): abstract 3203.
81. Aquilina A., Stein S. H., Konkle B. A. et al. Role of splenectomy in patients with refractory or relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Clin. Apheresis* 2003; 18(2): 51–4.
82. Kremer Hovinga J. A., Studt J. D., Demarmels Biasiutti F. et al. Splenectomy in relapsing and plasma-refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2004; 89(3): 320–4.
83. Chennitz J., Draube A., Scheid C. et al. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am. J. Hematol.* 2002; 71(2): 105–8.
84. Ahmad A., Aggarwal A., Sharma D. et al. Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am. J. Hematol.* 2004; 77(2): 171–6.
85. Zheng X., Pallera A. M., Goodnough L. T. et al. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138(2): 105–8.
86. Scully M. A., Liesner R., Cavenagh J. et al. Rituximab in the treatment of acute refractory and chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: results from 28 patients. *Haematologica Hematol. J.* 2006; 91(1): abstract 514.
87. Scully M., Cavenagh J., Hunt B. et al. A Phase II study to assess the safety, efficacy and tolerability of rituximab in combination with plasma exchange in patients with acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007; 110(11): abstract 1303.
88. Furlan M., Lmmle B. Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura — new insights into underlying biochemical mechanisms. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15(8): 1112–4.
89. Antoine G., Zimmermann K., Plaimauer B. et al. ADAMTS13 gene defect in two brothers with constitutional thrombotic thrombocytopenic purpura and normalization of von Willebrand factor-cleaving protease activity by recombinant human ADAMTS13. *Br. J. Haematol.* 2003; 120(5): 821–4.
90. Coppo P., Wolf M., Veyradier A. et al. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2006; 132(1): 66–74.
91. George J. N., Kremer Hovinga J. A., Terrell D. R. et al. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome Registry: the Swiss connection. *Eur. J. Haematol.* 2008; 80(4): 277–86.
92. Noris M., Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16(4): 1035–50.
93. Besbas N., Karpman D., Landau D. et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int.* 2006; 70(3): 423–31.
94. Karpac Ch. A., Li X., Terrell D. R. et al. Sporadic bloody diarrhoea-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome: an adult and paediatric comparison. *Br. J. Haematol.* 2008; 141(5): 696–707.
95. Dundas St., Todd W. T., Stewart A. L. et al. The Central Scotland Escherichia Coli O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. *Clin. Inf. Dis.* 2001; 33(7): 923–31.
96. Zheng X. L., Sadler J. E. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Ann. Rev. Pathol.* 2008; 3: 249–77.

