

Фомин А.М., Зацепина А.А., Голенков А.К., Захаров С.Г., Катаева Е.В.

ОБМЕННЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Россия

Представлены клинические случаи лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры с использованием многократных обменных плазмаферезов. Описаны сложности быстрой диагностики и значение раннего начала патогенетически детерминированной терапии. Обсуждена тактика использования экстракорпоральной гемокоррекции в терапии данного заболевания.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; болезнь Мошковица; плазмаферез; ADAMTS-13; гемолитическая анемия.

Для цитирования: Фомин А.М., Зацепина А.А., Голенков А.К., Захаров С.Г., Катаева Е.В. Обменный плазмаферез в лечении тромботической тромбоцитопенической пурпуры. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 96-100. DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-2-96-100

Fomin A.M., Zatssepina A.A., Golenkov A.K., Zakharov S.G., Kataeva E.V.

THE PLASMA EXCHANGE IN THE TREATMENT OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Moscow Regional Clinical and Research Institute, 129110, Moscow, Russian Federation

Clinical observations of plasma exchange therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) are presented. Difficulties in the early diagnosis and the role of the early use of the pathogenic treatment are considered. The impact of extracorporeal therapy in patients with TTP is discussed.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura; Moschcowitz disease; plasma exchange therapy; ADAMTS-13; hemolytic anemia.

For citation: Fomin A.M., Zatssepina A.A., Golenkov A.K., Zakharov S.G., Kataeva E.V. The plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiology)*. 2017; 62(2): 96-100. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-96-100>

Acknowledgments. Authors announce no funding of this report. Authors thanks P.V. Avdonin, E.I. Prokopenko, O.I. Perov, K.V. Sedov, L.V. Smygalina, E.M. Stroiteleva, V.Yu. Babushkin, D.V. Vorobiev, V.V. Bazarnov, V.A. Veber, G.A. Shalupa for help in diagnostics and treatment of our patients.

Conflict of interest. Authors announce no conflict of interests.

Received 11 May 2017

Accepted 29 May 2017

Это заболевание было впервые описано Е. Moschcowitz в 1924 г. [1] и впоследствии названо его именем. Болезнь Мошковица или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромботический микроангиотромбоз) представляет собой одну из разновидностей тромботической микроангиопатии, в основе которой лежит системное поражение мелких сосудов комплексами антиген-антитело, вызывающее пролиферацию эндотелия, фибриноидный некроз, образование фибриновых и гиалиновых тромбов [2-4]. Термин «тромботическая тромбоцитопеническая пурпура» был введен

К. Singer и соавт. [5] в практику в 1947 г. и активно используется до сих пор.

ТТП – редко встречающееся заболевание. М. Noris и соавт. [6] отмечают уровень заболеваемости 2–4 случая на 1 млн населения в год, причем страдают преимущественно женщины (соотношение заболеваемости женщин и мужчин составляет 3:2–5:2). Чаще всего подвержены заболеванию лица в возрасте 30–50 лет.

В регистре штата Оклахома (США, 2013 г.) содержатся данные о 4,46 случаев идиопатической ТТП на 1 млн жителей в год [7]. С течением времени не наблюдается тенденции к росту заболеваемости. По данным исследований, проведенных в США в 1966–1991 гг. [8, 9], заболеваемость составила 3,7 случая в год на 1 млн жителей. Все исследователи сходятся во мнении, что ТТП развивается по типу острого заболевания с неблагоприятным прогнозом. Агрессивный характер течения ТТП требует начала патогенетически обоснованной терапии уже в первые часы заболевания, при отсутствии лечения смертность приближается к 90% [2–4, 10–15].

Этиология ТТП до сих пор остается неизвестной. Патогенетической основой заболевания является дефицит специфического фермента – металлопротеиназы, расщепляющей мультимеры фактора фон Виллебранда (FW), возникший вследствие выработки в организме аутоантител класса IgG [16–19]. Данный фермент был идентифицирован как ADAMTS-13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif 13) [20–24].

Для корреспонденции:

Фомин Александр Михайлович, доктор мед. наук, профессор, руководитель Отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского. 129110, г. Москва, Россия. E-mail amf05@mail.ru.

For correspondence:

Fomin Aleksandr M., MD, PhD, Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: amf05@mail.ru.

Information about authors:

Fomin A.M., <http://orcid.org/0000-0001-6010-9583>;
Zatssepina A.A., <http://orcid.org/0000-0002-3291-6350>;
Golenkov A.K., <http://orcid.org/0000-0002-6523-9157>;
Zakharov S.G., <http://orcid.org/0000-0003-2847-4374>;
Kataeva E.V., <http://orcid.org/0000-0003-2650-7646>.

В литературе [25, 26] описаны как случаи наследственного дефицита ADAMTS-13, связанные с генетической мутацией, так и случаи аутоиммунного ингибирования (так называемая «приобретенная форма»). Снижение активности ADAMTS-13 разной степени выраженности описаны [11, 12] при разных патологических состояниях – синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), циррозе печени, гепарин-индуцированной тромбоцитопении типа II, HELLP-синдроме, атипичном гемолитикоуремическом синдроме, сепсисе. Однако лишь снижение активности ADAMTS-13 менее 10% (норма 50–178%, в зависимости от метода оценки) является патогномичным для ТТП [4, 7, 11–13, 26–28]. Исключение составляют единичные описанные случаи тяжелого сепсиса и тяжелых заболеваний печени [12]. Также у большинства больных с крайне низкими показателями ADAMTS-13 выявляют антитела к данной металлопротеиназе [4, 12, 20, 27, 28].

Снижение активности ADAMTS-13 приводит к отсутствию расщепления мультимеров FW и, как следствие, повышению адгезии тромбоцитов, образованию тромбоцитарных (либо гиалиновых) тромбов, состоящих из тромбоцитов и FW, в мелких сосудах большинства органов (в первую очередь головного мозга, почек, легких). Повышенное тромбообразование приводит к развитию тромбоцитопении, потреблению, сужению просвета сосудов – к микроангиопатической гемолитической анемии за счет механического разрушения эритроцитов и ишемическим проявлениям.

Клиническая картина ТТП характеризуется внезапным началом. Провоцирующим фактором зачастую может быть перенесенная вирусная инфекция, также в начале болезни часто может возникать продрома, напоминающая острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ). Е. Amorosi и J. Ullmann [8] впервые описали характерную для ТТП классическую пентаду элементов: тромбоцитопения (зачастую тяжелая, со снижением концентрации тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$; сопровождается развитием геморрагического синдрома разной степени выраженности); микроангиопатическая гемолитическая анемия (характеризуется не только снижением концентрации гемоглобина и ретикулоцитозом, но и появлением в периферической крови так называемых шизоцитов – фрагментированных эритроцитов в количестве более 1% от общего количества эритроцитов; также патогномичным является выявление гипербилирубинемии с преимущественным нарастанием показателей непрямой фракции, отрицательный прямой антиглобулиновый тест, повышение концентрации лактатдегидрогеназы – ЛДГ); неврологические нарушения (изменение поведения, головная боль, нарушение сознания вплоть до комы, судорожный синдром, очаговая симптоматика); поражение почек (наиболее характерны микрогематурия, протеинурия, менее – развитие острого почечного повреждения); лихорадка (чаще неправильной формы; потрясающие ознобы и очень высокая лихорадка, как правило, не характерны).

Основой лечения приобретенной ТТП является схема терапии, разработанная J. George с учетом рекомендаций British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology [7, 13]. Согласно данной схеме, базисная терапия ТТП должна быть начата в кратчайшие сроки, преимущественно в 1-е сутки болезни. Патогенетически обоснованной является терапия с включением плазмообменов в объеме 40–60 мл/кг массы в сутки [4, 7, 29–33]. В случае невозможности немедленного начала плазмообменов рекомендовано проводить инфузии

значительных доз свежезамороженной плазмы – СЗП (25–30 мл/кг массы тела в сутки) [4, 7]. Преимущество плазмообменов, в том числе и в отношении улучшения прогноза и снижения летальности в данной группе больных, показано в ряде рандомизированных исследований [7, 13, 29–32], и объясняется тем, что плазмообмен позволяет удалять ингибитор металлопротеазы, а инфузия СЗП лишь вводит этот фермент в организм извне.

Цель работы – на примере двух случаев из практики описать особенности клинической картины, вариантов течения, диагностики и лечения такого тяжелого и редко встречающегося заболевания, как ТТП.

Клиническое наблюдение №1

Больной Г., 37 лет. Из анамнеза: первые признаки заболевания появились спустя 2 нед. после перенесенной ОРВИ и включали в себя слабость, бледность кожного покрова, изменение поведения (немотивированная агрессивность, мнестические нарушения), головокружение, лихорадку. Обратился за медицинской помощью по месту жительства, при обследовании выявлены выраженная анемия (гемоглобин 65–70 г/л), тромбоцитопения ($12\text{--}16 \times 10^9/\text{л}$), умеренная гипербилирубинемия (общий билирубин 40 мкмоль/л, преимущественно за счет непрямой фракции). Через сутки после госпитализации отмечено прогрессирование неврологической симптоматики – угнетение сознания вплоть до сопора, правосторонний гемипарез; также отмечалось появление и нарастание дыхательной недостаточности, потребовавшей начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ), выраженная бронхорея с отделением большого количества серозно-геморрагической мокроты. Была заподозрена болезнь Мошковица, и больного перевели в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для обследования и лечения.

При поступлении сохранялись анемия (гемоглобин 64 г/л, эритроциты $1,82 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения ($12 \times 10^9/\text{л}$). Выявлен шизоцитоз (2–3%). В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание высокие показатели маркеров надпеченочной желтухи (общий билирубин 126 мкмоль/л преимущественно за счет непрямой фракции – 84 мкмоль/л), а также ЛДГ (1169 ЕД/л, норма до 295 ЕД/л). В коагулограмме: нормокоагуляционные показатели плазменного звена гемостаза. Показатели маркеров активации гемостаза и сосудисто-эндотелиального поражения умеренно повышены. Антикоагулянтная плазминазная активность сохранена. Волчаночный антикоагулянт не определялся. В миелограмме – гиперклеточный костномозговой пунктат из грудины с гиперплазией эритроидного ростка (75,5%); эритропоэз нормобластный; гранулоцитарный ряд был представлен небольшим количеством клеточных элементов (18,5%). Мегакарициты в препаратах были в основном морфологически зрелые, без видимой отшнуровки тромбоцитов; тромбоциты – единичные в препаратах. Содержание ADAMTS-13 в плазме крови составляло менее 1% от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме, полученной при смешивании образцов плазмы здоровых доноров. В плазме больного Г. выявлен ингибитор активности ADAMTS-13. При смешивании контрольной плазмы с плазмой больного Г. в соотношениях 1:1, 1:0.5 и 1:0.25 происходило полное подавление активности ADAMTS-13 в контрольной плазме. Активность ADAMTS-13 определяли по гидролизу флюоресцентного субстрата металлопротеиназы FRET-S-VWF73.

При рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) головного мозга обнаружены два очага геморрагической плотности: в правой гемисфере мозжечка и подкорковых образованиях слева. РКТ грудной клетки: множественные мелкие очаги геморрагической плотности во всех отделах легких.

Больному сразу же начали патогенетическую терапию – обменный плазмаферез в объеме 2,8–3,2 л/сут (масса тела 70 кг, доза плазмообмена 40–45 мл/кг в сутки) с замещением донорской плазмой, 5% раствором альбумина. Проведенная в течение первых 3 суток пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарная доза 3 г) эффекта не дала. Показатели гемограммы без выраженной динамики, концентрация тромбоцитов без изменений. Отмечалось постепенное нарастание показателей общего

(до 200–250 мкмоль/л) и непрямого (до 115–150 мкмоль/л) билирубина, ЛДГ. Показатели ADAMTS-13, ингибитора – без динамики. К лечению был добавлен циклофосфан (1 г в неделю, суммарная доза 6 г). Помимо этого, больному проводили комплексную интенсивную терапию согласно международным рекомендациям [4]. Трансфузии эритроцитов проводили по клиническим показаниям, с целью поддержания концентрации гемоглобина выше 70 г/л; проводили индивидуальный подбор. Трансфузии концентратов тромбоцитов не проводили. Несмотря на клинически значимый геморрагический синдром (кровоточивость из мест вколов, мокрота с геморрагическим компонентом, наличие геморрагических очагов в тканях головного мозга и легких), значимых эпизодов профузных кровотечений (в том числе, при катетеризации центральных вен, трахеостомии) удалось избежать. Клинического улучшения удалось добиться только после 32 ежедневных плазмообменов (подъем показателей тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$, повышения показателей активности ADAMTS-13 до 43% от регистрируемого в плазме здоровых доноров). Всего проведено 39 плазмообменов.

На фоне нормализации клинических и биохимических показателей у больного отмечалась выраженная положительная динамика функционирования жизненно важных органов и систем: регресс неврологической симптоматики, восстановление самостоятельного дыхания (ИВЛ прекращена на 41-е сутки). При РКТ-исследовании выраженная положительная динамика (отсутствие очагов геморрагической плотности в головном мозге). Выписан в удовлетворительном состоянии на 68-е сутки. Впоследствии (наблюдение в течение 2,5 года) рецидивов заболевания не наблюдалось. При контрольном исследовании (через 6 мес после выписки): активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови больного Г. составила 46% от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме, полученной при смешивании образцов плазмы здоровых доноров. Активность определяли по гидролизу флуоресцентного субстрата металлопротеиназы ADAMTS-13 FRET-S-VWF73.

Клиническое наблюдение №2

Больной М., 39 лет. Из анамнеза: первые признаки заболевания отметил за 1,5 мес до госпитализации (слабость, головная боль, повышение температуры тела до 38 °C). Лечился самостоятельно, после непродолжительного (около 2 нед) улучшения отметил появление желтушности кожного покрова, боли в поясничной области, переходящие отеки голеней. Обратился за медицинской помощью по месту жительства, был госпитализирован в инфекционное отделение. При обследовании исключены острые вирусные гепатиты, лептоспироз, ВИЧ-инфекция. Через 2 нед после госпитализации отмечено резкое ухудшение состояния – нарушение сознания (сопор), прогрессирующая анемия (снижение концентрации гемоглобина до 65 г/л, эритроцитов до $1,79 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения (до $25 \times 10^9/\text{л}$), умеренное повышение концентрации общего билирубина (до 50 мкмоль/л) в основном за счет непрямого фракции, ЛДГ.

С подозрением на системный васкулит переведен в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. При поступлении сохранялись анемия (гемоглобин 52 г/л, эритроциты $1,66 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения ($4 \times 10^9/\text{л}$). Выявлен шизоцитоз (3–4%). В биохимическом анализе крови – умеренное повышение ряда биохимических параметров (общий билирубин 33,6 мкмоль/л преимущественно за счет непрямого фракции – 25,6 мкмоль/л, ЛДГ 887 ЕД/л, мочевины 15,9 ммоль/л). В коагулограмме: нормокоагуляция. Волчаночный антикоагулянт не обнаружен. Миелограмма: клеточность костномозгового пунктата из грудины в разных стеклах от небольшой и умеренной до достаточной. Клеточные элементы располагались неравномерно, местами большими скоплениями; состав пунктата полиморфный; выраженная пельгероидность ядер нейтрофилов с гипогрануляцией. Отмечен моноцитоз (7,8%), выражена плазмоклеточная реакция (4,4%). Мегакарициты в большом количестве, различной величины, от гигантских и крупных размеров до небольших, морфологически полиморфны, уродливой формы, без отшнуровки тромбоцитов. Кроветворение нормобластического типа. РКТ головного мозга: признаки энцефалопатии. Мелкие кальцинаты базальных ядер.

Непосредственно после перевода в МОНИКИ больному начата следующая терапия: 5 сеансов плазмообмена в первые 10 сут лечения в объеме 2,5–3 л (масса тела 75 кг, доза плазмообмена 35–40 мл/кг) с замещением донорской плазмы, 5% раствором альбумина. Проводили пульс-терапию метилпреднизолоном (1 г с дальнейшим приемом глюкокортикоидов в поддерживающих дозах. С целью исключения системного заболевания соединительной ткани, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунных заболеваний определяли показатели антинуклеарного фактора, антинейтрофильных антител, антител к базальным мембранам клубочков, а также иммуноглобулинов класса А, М, G, антифосфолипидных антител, циркулирующих иммунных комплексов (результаты – в пределах нормы). На фоне проводимого лечения удалось добиться клинического улучшения (уровень сознания 15 баллов по Глазго, стабилизация показателей «красной крови» – гемоглобин 84–90 г/л, эритроциты $2,81\text{--}2,85 \times 10^{12}/\text{л}$), повышение концентрации тромбоцитов (до $147 \times 10^9/\text{л}$). Однако в биохимическом анализе крови отмечалось нарастание гипербилирубинемии (билирубин общий 58,8 мкмоль/л, непрямого 49,3 мкмоль/л), ЛДГ (1473 ЕД/л).

На 15-е сутки от начала госпитализации у больного внезапно развился эпизод клонико-тонических судорог, сопровождавшихся психомоторным возбуждением. Медикаментозно купирован. В связи с нарушением сознания проведена интубация трахеи, начата ИВЛ. Клинически обращали на себя внимание проявления геморрагического синдрома (кровоточивость из мест уколов, носовые, желудочные кровотечения). При РКТ головного мозга: данных за очаговое поражение головного мозга (зоны ишемии и кровотечения) не выявлено. В общем анализе крови: выраженная анемия (гемоглобин 66 г/л, эритроциты $2,05 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения ($11 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови: гипербилирубинемия (билирубин общий 98,5 мкмоль/л, непрямого 82,1 мкмоль/л), умеренная уремия (мочевина 11,3 ммоль/л, креатинин 111 мкмоль/л), ЛДГ 2569 ЕД/л. В коагулограмме: нормокоагуляционные показатели тестов оценки плазменного гемостаза; гипофибриногенемия; антикоагулянтная активность повышена. Маркеры активации гемостаза (D-димеры) и поражения эндотелия сосудов (FW, антиген) значительно повышены. На момент исследования лабораторных признаков ДВС-синдрома не получено.

Для подтверждения диагноза тромбоцитопенической тромбоцитической пурпуры исследован уровень активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови – менее 4%. Начата пульс-терапия циклофосфаном (по 1 г в неделю, всего 6 г). Продолжены сеансы обменных плазмаферезов (ежедневно, в объеме 3,4–3,5 л, что соответствует дозе 45–47 мл/кг) с замещением донорской плазмы, 5% раствором альбумина. Интенсивную терапию проводили в соответствии с международными клиническими рекомендациями [4]. Трансфузии эритроцитов проводили по клиническим показаниям, с целью поддержания концентрации гемоглобина выше 70 г/л. Проведено 28 сеансов плазмообмена ежедневно, затем 10 сеансов с интервалами в 48 ч и 5 сеансов дважды в неделю, на фоне чего удалось добиться выраженного клинического улучшения (отсутствие клинических признаков геморрагического синдрома, подъем показателей тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$, повышения активности ADAMTS-13 до 63% от уровня, регистрируемого в плазме здоровых доноров). ИВЛ прекращена на 26-е сутки.

Выписан в удовлетворительном состоянии на 84-е сутки. При дальнейшем наблюдении в течение 4 лет рецидивов заболевания не отмечено.

Обсуждение

Описываемые клинические случаи имеют как ряд общих черт, так и существенные различия. В обеих ситуациях ТТП развилась у мужчин, что, согласно данным литературы [2–4, 11], не является типичным для данного заболевания и, соответственно, явилось затрудняющим диагностику фактором. Провоцирующим фактором в обеих ситуациях, вероятно, явилась ОРВИ, что соответствует публикуемому в литературе данным [2–4, 11]. Клиническая картина, не была в начале заболевания достаточно

специфичной у обоих пациентов, однако постепенно прогрессировала в течение 1–1,5 мес, что выражалось в появлении большинства из известных классических симптомов ТТП (микроангиопатическая гемолитическая анемия, выраженная тромбоцитопения, неврологические нарушения, геморрагический синдром, лихорадка). Проявления нефропатии были выявлены только в клиническом наблюдении №2, что также вполне укладывается в картину заболевания. Однако решающим диагностическим фактором в обоих случаях стало определение активности металлопротеиназы ADAMTS-13, значительное снижение которой, в соответствии с рекомендациями [4, 7, 25–28], позволило верифицировать диагноз. При этом значительная активность ингибитора металлопротеиназы ADAMTS-13, выявленная в первом случае, подтверждает гипотезу о приобретенном характере гемолитической анемии [4, 25–28]. Во втором случае (по техническим причинам) исследование не проводили. Исследование показателей активности ADAMTS-13 у больного Г., проведенное спустя полгода после клинического выздоровления, демонстрирует лишь незначительное превышение нижней границы нормы для данного фермента, что вполне согласуется с рядом описанных в литературе наблюдений о значительном риске развития приобретенной ТТП у людей с изначально невысоким уровнем активности ADAMTS-13 [34].

Существенное различие описываемых клинических ситуаций состоит во времени, потребовавшемся на установление диагноза и, соответственно, сроках начала патогенетически обоснованной терапии в достаточных дозировках и режимах. В первом случае специфическая терапия с использованием не только иммуносупрессоров, но и экстракорпоральной гемокоррекции (плазмообменов в дозах 40–45 мл/кг) была начата в кратчайшие сроки, что способствовало уменьшению сроков выздоровления больного. Несмотря на значительные начальные проявления геморрагического синдрома, в том числе очаги кровоизлияний в тканях головного мозга и легких, а также тяжесть состояния больного, на протяжении всего периода лечения удалось избежать развития профузных кровотечений (желудочно-кишечных, носовых и др., в том числе ассоциированных с инвазивными лечебными процедурами). Кроме того, удалось добиться не только полного регресса неврологической симптоматики, но и выраженных морфологических улучшений в органах-мишенях.

Второй описанный случай иллюстрирует трудности диагностики и необходимость проведения сложного диагностического поиска, в том числе направленного на исключение заболеваний аутоиммунного характера. Терапия плазмообменами, патогенетически оправданная в обоих случаях, позволила добиться определенного клинического эффекта, однако лечение ТТП требует не только высоких доз плазмообмена, но и высокой кратности применения методики, а также достаточно долгого его использования, что согласуется с данными литературы [29–32, 35]. Прекращение лечения плазмообменами возможно лишь при достижении эффекта, оцениваемого не только по клиническим, но и по лабораторным маркерам. Нормализация показателей активности ADAMTS-13 и снижение активности ингибитора убедительно свидетельствует об эффективности терапии.

Таким образом, несмотря на то, что ТТП является тяжелым и, в отсутствие специфического лечения, высоколетальным заболеванием, при правильной диагностике и своевременно начатой терапии вполне возможно добиться не только клинического излечения, но и длительной ремиссии.

Благодарности. Авторы выражают благодарность проф. П.В.Авдонину, проф. Е.И.Прокопенко, кандидату мед. наук О.И.Перову, врачам К.В.Седову, Л.В.Смыгалиной, Е.М.Строительной, В.Ю.Бабушкину, Д.В.Воробьеву, В.В.Базарнову, В.А.Веберу, Г.А.Шалопу за помощь в осуществлении работы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Войцеховский В.В., Филатов Л.Б., Пивник А.В., Авдонин П.В., Есенина Т.В., Судakov А.Г. Особенности диагностики и лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры, развившейся во время беременности: обзор литературы и собственное наблюдение. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014; 4(7): 587–98.
- Филатов Л.Б. Тромботические микроангиопатии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2008; 1(4): 366–76.
- Иванова Е.С. Томила Н.А. Подкорытова О.Л. Артюхина Л.Ю. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура: случай успешного лечения. *Нефрология и диализ*. 2012; 14(2): 114–22.
- Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Моррисон В.В., Бизенкова М.Н. Лекция 6. Приобретенные гемолитические анемии. Этиология и патогенез, гематологическая характеристика. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 6-1: 167–71.
- Калинина И.И., Сталина О.В., Рыжко В.В., Цветаева Н.В., Васильев С.А., Петрова В.И. Болезнь Мошковиц, хроническое рецидивирующее течение. *Терапевтический архив*. 2008; 80(7): 65–7.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

- Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries, an undescribed disease. *Arch. Intern. Med.* 1925; 36: 89–93.
- Voytsekhovskiy V.V., Filatov L.B., Pivnik A.V., Avdonin P.V., Eсенина Т.В., Судakov А.Г. Diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura developed during gestation: literature review and case report. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian Journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2014; 4(7): 587–98. (in Russian)
- Filatov L.B. Thrombotic microangiopathies. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian Journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2008; 1(4): 366–76. (in Russian)
- Scully M., Hunt B.J., Benjamin S., Liesner R., Rose P., Peyvandi F., et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br. J. Haematol.* 2012; 158(3): 323–35.
- Singer K., Bornstein F.P., Wile S.A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood*. 1947; 2(6): 542–54.
- Noris M., Remuzzi G. Genetics and genetic testing in hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin. Nephrol.* 2010; 30(4): 395–408. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.06.006.
- George J.N., Vesely S.K., Terrell D.R., Deford C.C., Reese J.A., Al-Nouri Z.L., et al. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – haemolytic Uraemic Syndrome Registry. A model for clinical research, education and patient care. *Hamostaseologie*. 2013; 33(2): 105–12. doi: 10.5482/HAMO-12-10-0016.
- Amorosi E.L., Ultmann J.E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1966; 45(2): 39–59.
- 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; 325(6): 398–403.

10. Ivanova E.S., Tomilina N.A., Podkorytova O.L., Artyukhina L.Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura; the case of successful treatment. *Nephrology and dialysis. Russian Journal (Nefrologiya i dializ)*. 2012; 14(2): 114–22. (in Russian)
11. Chesnokova N.P., Nevvazhay T.A., Morrison V.V., Bizenkova M.N. Lecture 6. Acquired hemolytic anemia. Etiology and pathogenesis, hematological characteristic. *International journal of applied and fundamental research. Russian Journal (Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy)*. 2015; 6-1: 167–71. (in Russian)
12. Allford S.L., Hunt B.J., Rose P., Machin S. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br. J. Haematol.* 2003; 120 (4): 556–73.
13. George J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010; 116(20): 4060–9. doi: 10.1182/blood-2010-07-271445.
14. Tsai H.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2013; 27(3): 565–84.
15. Zhan H., Streiff M.B., King K.E., Segal J.B. Thrombotic thrombocytopenic purpura at the Johns Hopkins Hospital from 1992 to 2008: clinical outcomes and risk factors for relapse. *Transfusion*. 2010; 50(4): 868–74.
16. Kalinina I.I., Stalina O.V., Ryzhko V.V., Tsvetaeva N.V., Vasiliev S.A., Petrova V.I. A chronic recurrent course of Moschcowitz disease. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2008; 80(7): 65–7. (in Russian)
17. Furlan M., Robles R., Galbusera M., Remuzzi G., Kyrle P., Brenner B., 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.
18. Furlan M., Robles R., Lammle 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.
19. 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.
20. Tsai H.M., Lian E.C. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(22): 1585–94.
21. Bianchi V., Robles R., Alberio L., Furlan M., Lammle B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombotic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002; 100(2): 710–3.
22. 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*. 2001; 98(6): 1662–6.
23. Lotta L.A. *Pathophysiology of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: the “Two-Hit” paradigm*. Leiden: Leiden University Press; 2012.
24. Zheng X., Chung D., Takayama T.K., Majerus E.M., Sadler J.E., Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(44): 41059–63.
25. Zheng X., Majerus E.M., Sadler J.E. ADAMTS13 and TTP. *Curr. Opin. Hematol.* 2002; 9(5): 389–94.
26. Wyrick-Glatzel J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and ADAMTS-13: New insights into pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Lab. Med.* 2004; 35(12): 733–40.
27. 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. Apher.* 2008; 23(4): 129–37. doi: 10.1002/jca.20169.
28. Studt J.D., Kremer Hovinga J.A., Alberio L., Bianchi V., Lammle B. 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. Sarode R., Bandarenko N., Brecher M.E., Kiss J.E., Marques M.B., Szczepiorkowski Z.M., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J. Clin. Apher.* 2014; 29(3): 148–67.
30. Coppo P., Bussel A., Charrier S., Adrie C., Galicier L., Boulanger E., 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.
31. Nguyen L., Terrell D.R., Duvall D., Vesely S.K., George J.N. Complications of plasma exchange in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura: An additional study of 43 consecutive patients, 2005–2008. *Transfusion*. 2009; 49(2): 392–4.
32. Smith J.W., Weinstein R., Hillyer K.L. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and American Society for Apheresis. *Transfusion*. 2003; 43(6): 820–2.
33. Ziman A., Mitri M., Klapper E., Pepkowitz S.H., Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution’s experience and review of the literature. *Transfusion*. 2005; 45(1): 41–9.
34. Scully M., Yarranton H., Liesner R., Cavenagh J., Hunt B., Benjamin S., et al. Regional UK TTP Registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br. J. Haematol.* 2008; 142(5): 819–26.
35. Kremer Hovinga J.A., Vesely S.K., Terrell D.R., Lammle B., George J.N. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010; 115(8): 1500–11. doi: 10.1182/blood-2009-09-243790.

Поступила 11.05.17

Принята к печати 29.05.17

Уважаемые авторы и читатели журнала!

Обращаем Ваше внимание на то, что мы обновили сайт нашего журнала, новый адрес сайта:

www.medlit.ru/journalsview/skindisease

Теперь вы можете подписаться через наш сайт на электронную версию журнала или купить отдельные статьи по издательской цене.

Для этого нужно пройти регистрацию на сайте.