

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра факультетской терапии с курсом ПО

Реферат на тему:

«Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура»

Выполнила: Епифанцева А.В.

Врач-ординатор 112 группы, 1 года

Специальность терапия

Проверил: к.м.н., доцент Кузнецова Е.Ю.

Заведующий кафедрой, д.м.н., профессор

Никулина С.Ю.

Красноярск, 2023

Оглавление	3
Введение	5
Определение, этиология и патогенез	8
Эпидемиология и классификация заболевания	10
Клиническая картина.....	12
Диагностика заболевания.....	16
Лечение	22
Заключение	24
Список литературы.....	

Введение

Американский клиницист и патолог Eli Moschcowitz 7 февраля 1924 года сделал сообщение на заседании Нью-Йоркского Патологического Общества об истории болезни 16-летней девочки с лихорадкой, анемией, петехиями, развитием ишемического инсульта и острой левожелудочковой недостаточности, выявленными множественными гиалиновыми тромбами в терминальных артериолах и капиллярах внутренних органов. Его статья с описанием обнаруженной острой болезни, названной в дальнейшем болезнью (или синдромом) Мошковица, появилась в 1925 году в журнале “Archives of Internal Medicine”. Она неоднократно переиздавалась, в том числе в 2003 году в “The Mount Sinai Journal of Medicine”. В 1947 году в медицинскую практику введён термин “тромботическая тромбоцитопеническая пурпура”, активно использующийся в последние десятилетия [5].

Частота возникновения тромботической тромбоцитопенической пурры (ТТП) в США: 4–11 случаев год/ млн. жителей [5]. Соотношение идиопатической и вторичной формы ТТП в структуре приобретённой ТТП в Регистре Японии – 51% и 49% [5]. Описаны случаи развития ТТП у пациентов в возрасте от 0 до 90 лет, медиана возраста – 35 лет, чаще возникает у женщин. 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% [1]. По данным E.L. Amorosi и J.E. Ultmann, опубликовавших в 1966 году обзор литературы и результаты собственного опыта, из 271 погибли 244 пациента с ТТП (90%).

История поиска способа лечения, позволяющего спасти жизнь больных,

включает несколько этапов. Е. Moschcowitz в своей статье (1925 год) ссылается на доктора (М. Lederer), сообщившего ему о 4 подобных больных, быстро восстановившихся после одной гемотрансфузии. В 1959 году была описана (М.А. Rubinstein с соавторами) “необычная ремиссия”, полученная благодаря кровезаменной терапии, у одиннадцатилетней девочки, восстановившейся после глубокой комы. В 1976 году были опубликованы (R.M. Bukowski с коллегами) результаты проводившегося с 1961 года лечения кровезаменой: терапия была успешной у 7 человек из 13 пациентов. В 1977 году J.J. Byrnes и М. Khurana описали случай рецидивирующей ТТП, при которой была эффективна замена крови. Однажды вместо цельной крови больному были введены отмытые эритроциты в растворе альбумина, что привело к рецидиву болезни, который был купирован инфузией свежей плазмы. В дальнейшем пациент поддерживался свежей, а впоследствии – свежезамороженной и криосупернатантной (остающейся после извлечения криопреципитата) плазмой [5].

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

Определение, этиология и патогенез

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – это редкое, угрожающее жизни, острое заболевание, относящееся к группе тромботических микроангиопатий, в основе которого лежит неиммунная тромбоцитопения, возникающая вследствие потребления тромбоцитов в процессах распространенного тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла, неиммунная гемолитическая анемия, возникающая вследствие механического внутрисосудистого гемолиза, и полиорганная дисфункция. В основе патогенеза ТТП лежит недостаточная активность металлопротеазы ADAMTS13. ADAMTS13 - A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif, member13 плазменный белок, регулирующий взаимодействие тромбоцитов с фактором фонВиллебранда. Отсутствие или низкая активность ADAMTS13 является причиной потребления тромбоцитов в образующихся микротромбах, вызывающих обструкцию артериол и капилляров, внутрисосудистых механический гемолиз и клинические проявления ТТП [3].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – относится к группе тромботических микроангиопатий (ТМА). ТМА представляют собой группу заболеваний, имеющих различный патогенез, но сходные клинические проявления, характеризующихся особым типом поражения сосудов микроциркуляторного русла, клинически проявляющегося неиммунной микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией потребления и ишемическим повреждением органов, приводящим к нарушению их функции вплоть до развития полиорганной недостаточности. В основе развития ТТП лежит снижение активности ADAMTS13. ADAMTS13 – металлопротеаза, принадлежащая к семейству пептидазных белков «ADAM» (A Disintegrin And Metalloproteinase). Ген ADAMTS13 локализуется в 9 хромосоме. Синтез ADAMTS13 в основном происходит в звездчатых клетках печени, а также в надпочечниках и почках. Биологическая роль ADAMTS 13 заключается в отщеплении фрагментов от мультимерного комплекса фактора

фон Виллебранда, для регулирования чрезмерной его активности. Фактор Виллебранда в виде сверхкрупных молекул содержится в тельцах Вайбеля-Паладе эндотелиальных клеток, в тромбоцитах. Фактор Виллебранда выделяется клетками в области сосудистого повреждения и оказывает протромботический эффект, усиливая адгезию и агрегацию тромбоцитов на поверхности эндотелиальных клеток [3].

Наибольший протромботический эффект оказывают сверхкрупные мультимеры молекулы фактора фон Виллебранда, связывающиеся с GP1b рецепторами тромбоцитов, но в норме их в циркуляции не обнаруживают, поскольку сразу после секреции фактор Виллебранда связывается с ADAMTS13, который присоединяется к его A2 домену и расщепляет мультимеры фактора фон Виллебранда на малые молекулы. Отсутствие или сниженная активность ADAMTS13 приводит к развитию ТТП. Образующиеся при ТТП тромбы состоят из тромбоцитов и фактора фон Виллебранда, в них содержится очень небольшое количество фибрина, поскольку в процессе тромбообразования при ТТП не происходит активации свертывания и отложения фибрина. Тромбы при ТТП могут возникать во всех тканях, но реже образуются в легких и печени, поскольку циркуляция крови в этих органах происходит в условиях низкого давления, недостаточного для усиления связывания фактора фон Виллебранда с тромбоцитами. Повреждения наблюдаются часто в таких органах, как сердце, поджелудочная железа, почки, мозг, однако в этих органах, как правило, выявляются относительно небольшие зоны некрозов [4], что свидетельствует, что повреждения при ТТП персистируют недолго и этого времени не достаточно для формирования некрозов.

Транзиторной окклюзией объясняется и перемежающаяся неврологическая симптоматика, часто возникающая у больных ТТП. Тромбы при ТТП вызывают частичную окклюзию сосудов, позволяя эритроцитам проскальзывать мимо них [5]. Эритроциты, перемещаясь по ригидным частично окклюзированным сосудам, подвергаются разрушению, что является

причиной механического гемолиза и появления шистоцитов при ТТП. Клиническая симптоматика возникает при ТТП, если плазменная активность ADAMTS13 составляет менее 10%. В то же время в ряде случаев больные, у которых активность ADAMTS13 менее 10%, в течение длительного времени могут не иметь клинических проявлений заболевания, а с другой стороны, у некоторых больных, у которых в результате лечения достигнут полный гематологический ответ, активность ADAMTS13 остается также ниже 10%. Подобный феномен регистрируется прежде всего при врожденной форме ТТП, в этих случаях необходим триггер, который запускает клинические проявления заболевания. Наиболее частыми триггерами являются:

- Ревматологические заболевания
- Алкоголь
- Беременность
- Воспаление

Причиной врожденной формы ТТП является мутация гена ADAMTS13. Врожденная форма ТТП или синдром Апшоу-Шульмана (OMIM 274150) — это генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, при котором «дефектный» ген ADAMTS13 унаследован от обоих родителей, но не содержится в половых хромосомах. Врожденная форма ТТП обычно манифестирует в неонатальном периоде тромбоцитопенией и анемией, желтухой. После обменных переливаний крови, трансфузий плазмы ремиссия может быть достигнута на длительный срок, а рецидивы заболевания провоцируются вакцинацией, инфекцией, хирургическими вмешательствами и т.д. Встречается хроническая рецидивирующая форма заболевания, при которой рецидивы возникают каждые 3-4 недели. По данным японских авторов из 43 пациентов с врожденной формой ТТП в 58% случаев заболевание манифестировало в детском возрасте, в 35% - в возрасте от 15 до 45 лет и в 7% - возрасте от 51 до 63 лет. У 9 (36%) из 25 пациентов с синдромом Апшоу-Шульмана женского пола диагноз был установлен впервые только во время беременности. По данным французского референсного центра ТМА, за

период с 1999 по 2013 гг., из 772 пациентов с ТТП, манифестировавшей во взрослом возрасте, врожденная форма заболевания была диагностирована у 21 (2,7%) пациента. На фенотип синдрома Апшоу-Шульмана влияет резидуальная плазменная активность ADAMTS13: выявление активности в плазме ADAMTS13 менее 2,74% позволяет выделить пациентов, у которых высок риск возникновения клинических симптомов ТТП в возрасте до 18 лет, а при активности менее 1,61% - пациентов с частыми, более 1 раза в год, рецидивами. При синдроме Апшоу-Шульмана чаще всего выявляют миссенс-мутации, реже нонсенс-мутации, вставки или делеции нуклеотидов, мутации сплайсинга. Некоторые мутации могут приводить к нарушению секреции ADAMTS13, в этом случае будут наблюдаться как низкая плазменная активность ADAMTS13, так и низкая концентрация антигена ADAMTS13 в крови. При других мутациях секреция ADAMTS13 не нарушена, но секретируемый фермент обладает низкой протеиназной активностью, в этих случаях низкая плазменная активность ADAMTS13 будет сочетаться с нормальной или незначительно сниженной концентрацией антигена ADAMTS13. Синдром Апшоу-Шульмана следует заподозрить у пациента с клиническими проявлениями ТМА, у которого не определяется или очень низкая активность ADAMTS13, не выявляются ингибирующие ADAMTS13 антитела, диагноз установлен в детском возрасте либо заболевание дебютировало у женщины во время первой беременности [2].

Эпидемиология и классификация заболевания

В США ежегодно выявляется 3,1 случая ТТП на 1 000 000 населения, а с учетом больных в ремиссии инцидентность составляет 19 случаев на 1 000 000 населения. Во Франции распространенность ТТП составляет 13 человек на 1 000 000 населения.

Соотношение мужчины : женщины - 1 : 2, пик заболеваемости – младше 50 лет (медиана возраста - 43 года. Врожденная форма заболевания (синдром Апшоу-Шульман) выявляется в 2,7% случаев, приобретенная форма ТТП - в

97,3% [10]. В Российской Федерации на настоящее время данные о заболеваемости ТТП отсутствуют. У детей ТТП является исключительной редкостью и соотношение врожденных и приобретенных форм принципиально отличается от такового у взрослых пациентов. По данным Французского регистра, ТТП за 15 лет было включено 74 ребенка, из них 29 пациентов (39%) - с врожденной формой ТТП [3].

ТТП относится к группе тромботических микроангиопатий (ТМА). Помимо ТТП к этой группе относятся атипичный ГУС, классический ГУС, индуцированный шига-токсином пневмококковый ГУС, прочие формы ГУС (трансплантат-ассоциированный, лекарственный и т.д.). ТТП отличается от остальных форм ТМА низкой (<10%) плазменной активностью ADAMTS13.

ТТП подразделяется на врожденную ТТП (синдром Апшоу-Шульман) и приобретенную ТТП.

Врожденная ТТП или синдром Апшоу-Шульман — это генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями гена ADAMTS13, приводящими к дефициту фермента.

Приобретенная ТТП — это иммуноопосредованная форма ТТП, в основе патогенеза которой лежит появление антител к ADAMTS13. Иммуноопосредованная ТТП подразделяется на первичную и вторичную иммуноопосредованную ТТП.

Первичная иммуноопосредованная ТТП – приобретенная форма ТТП, при которой не находят заболеваний или причин, вызвавших образование аутоантител к ADAMTS13.

Вторичная иммуноопосредованная ТТП – приобретенная форма ТТП, при которой не выявляются заболевания (системная красная волчанка, ВИЧ, инфекция и др.) или причины (беременность, препараты и др.), приведшие к образованию антител к ADAMTS13 [3,5].

Клиническая картина

Сложность диагностики болезни Мошковица объясняется отсутствием у пациентов специфических клинических симптомов. Заболевание развивается, как правило, внезапно на фоне полного здоровья. Часто возникает гриппоподобная продрома, затем развивается развёрнутая E.L. Amorosì и J.E. Ultmann выявили характерную для ТТП классическую пентаду, её элементы :

1. тромбоцитопения, часто тяжелая (100%): количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ – у большинства пациентов (ср. – $18 \times 10^9/\text{л}$); геморрагический синдром (геморрагии на коже (петехии), носовые, десневые и, реже, желудочно-кишечные кровотечения, меноррагии, субарахноидальные кровоизлияния, обильное кровохаркание);
2. микроангиопатическая гемолитическая анемия (100%): снижение гемоглобина ($40\text{--}80$ г/л); ретикулоцитоз; шистоциты (фрагментированные эритроциты) в мазке крови; гипербилирубинемия (за счет не прямой фракции); отрицательный прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса); повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ, отражает как степень гемолиза, так и ишемию тканей); снижение уровня гаптоглобина в сыворотке крови;
3. неврологические нарушения (92–59%): нарушение сознания вплоть до комы (наиболее часто); психические нарушения; головная боль; судороги; фокальные нарушения (менее характерны): парез, гемиплегия;
4. поражение почек (96–41%): микрогематурия (наиболее характерна); протеинурия (наиболее характерна); повышение креатинина (около половины больных); цилиндрурия; острая почечная недостаточность (менее характерна); нефротический синдром (очень редко);
5. лихорадка (24–59%) чаще – неправильной формы, нехарактерна очень высокая температура с потрясающими ознобами. При ТТП у части пациентов (12–43%) возникает абдоминальный синдром (сильные боли в животе, тошнота, рвота), обусловленный абдоминальной ишемией [3].

До недавнего времени поражение сердца не считалось типичным для ТТП. Такие симптомы как сердцебиение, одышка (7–29,3% больных ТТП) объяснялись анемией. 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. Инфаркт миокарда диагностирован у 15,3%–20% больных с ТТП.

Диагноз инфаркт миокарда у пациентов с идиопатической ТТП, установленный по данным электрокардиографии (ЭКГ) и увеличению уровня тропонина I (> 1 нг/мл), зафиксирован в 40,6% случаев через 2–11 дней после постановки диагноза ТТП и начала терапии плазмозаменой, характеризуется высокой летальностью (46%). У пациентов с острой ТТП развивается “молчащий инфаркт миокарда”, лишь 57% больных ТТП с инфарктом миокарда имеют симптомы типичной миокардиальной ишемии [5].

Острая сердечная недостаточность развивается у 8,2% пациентов с идиопатической ТТП и может возникнуть в течение нескольких дней после диагностики ТТП, ассоциируется с повышенной летальностью. Согласно последним данным, поражение сердца в момент диагностики ТТП отмечается у 42% пациентов.

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

Редкой манифестацией ТТП может быть: панкреатит, гепатит, рабдомиолиз, острый респираторный дистресс-синдром, неокклюзивная мезентериальная ишемия, периферический ишемический синдром, гангрена кожи. При осмотре больного могут выявляться: бледность кожи и слизистых, пурпура, желтуха, увеличение печени и селезёнки (20%), артериальная

гипертензия (редко) [5].

Диагностика заболевания

Критерии установления диагноза/состояния: диагноз ТТП основывается на совокупности клинических симптомов и лабораторных показателях, характерных для всех форм тромботической микроангиопатии (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения потребления, органная дисфункция), и выявление сниженной менее 10% активности в плазме крови ADAMTS13. Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (по критериям шкал оценки уровня достоверности доказательств и уровня убедительности рекомендаций) по причине редкости заболевания и отсутствию посвященных им клинических исследований [3].

Несмотря на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

В дебюте заболевания жалобы могут носить самый разнообразный характер. Часто первым симптомом может быть лихорадка, не связанная с инфекционными осложнениями, слабость. Неврологические симптомы обнаруживаются 44% пациентов, выраженность их может быть различной: от головных болей и головокружения до судорог и очагового неврологического дефицита, гемипареза, дезориентации, когнитивных расстройств, афазии. На боли в животе жалуются 23,5% пациентов, боли могут сопровождаться тошнотой или рвотой. У каждого десятого пациента на коже и слизистых оболочках появляются экхимозы и петехии, отмечается гематурия. Пациенты жалуются на бледность кожных покровов, в ряде случаев - на желтуху вследствие гемолиза[3,5].

При сборе анамнеза у больных с подозрением на ТТП необходимо обратить внимание на наличие и выраженность наиболее распространенных

проявлений заболевания с целью диагностики, дифференциальной диагностики и определения тяжести: характер и сроки появления неврологических симптомов (головная боль, эпизоды утраты сознания, и генерализованных и фокальных судорог, потеря зрения, гемипарезы).

При осмотре важно оценить эмоциональный фон, выяснить характер когнитивных расстройств, депрессии; при наличии повышенной температуры – ее значение, давность появления; наличие геморрагического синдрома (кровоизлияния на коже, слизистых оболочках, гематурия, десневые кровотечения, меноррагии). Также необходимо обратить внимание на возможную связь появления симптомов с факторами, провоцирующими развитие ТТП (беременность, системный коллагеноз, алкоголь, инфекция, травма) [3,4,5].

В дебюте заболевания обычно бывает геморрагический синдром, петехиальные кровоизлияния на коже и слизистых. Отмечается бледность, иногда желтушность кожных покровов. Несмотря на боли в животе, при пальпации нет симптомов раздражения брюшины.

При физикальном осмотре могут быть выявлены фокальный неврологический дефицит, гемипарез, мышечная слабость с вовлечением одной или более конечностей.

Предположительный диагноз ТТП должен устанавливаться срочно на основании рутинных лабораторных тестов. Лабораторная диагностика ТТП основывается на выявлении неиммунной микроангиопатической (механической) гемолитической анемии, неиммунной тромбоцитопении, сниженной активности в плазме ADAMTS13, обнаружении или отсутствии ингибитора в плазме ADAMTS13, обнаружении или отсутствии мутаций гена ADAMTS13[2,5].

Выявление микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении в отсутствии других причин их возникновения, даже в отсутствии результатов исследования активности ADAMTS13, является

основанием для предварительного диагноза ТТП и экстренного начала терапии.

Диагноз ТТП подтверждается обнаружением у пациентов с микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией плазменной активности ADAMTS13 $< 10\%$ [5].

Образцы плазмы для определения активности ADAMTS13 должны быть взяты для анализа до начала лечения

При ТТП в развернутом анализе крови выявляются: анемия различной степени выраженности; повышенное количество ретикулоцитов в крови; шистоциты в крови; тромбоциты крови $< 150 \times 10^9/\text{л}$ или уменьшение более чем на 25% от исходных значений. Для пациентов с ТТП характерна выраженная тромбоцитопения, обычно $109-30 \times 10^9/\text{л}$. Нормальное количество шистоцитов у здоровых людей точно не определено. По некоторым данным их количество в норме при подсчете автоматическим способом $-0,03-0,58\%$, при визуальном подсчете $-0-0,27\%$ от общего количества эритроцитов. Критерием ТТП признается обнаружением шистоцитов более 1 %. По другим данным, критерием диагноза ТТП является выявление более 2 % и даже более 4 % шистоцитов. В то же время в дебюте ТТП в ряде случаев шистоциты могут отсутствовать. Некоторые эксперты считают, что для диагноза ТТП достаточно любое выявление шистоцитов.

При проведении биохимического исследования крови характерны следующие изменения:

- повышение концентрации ЛДГ;
- изменения концентрации мочевины, креатинина, электролитов – при поражении почек;
- трансаминазы – в пределах нормы;
- билирубин может быть повышен (гемолиз).

Беременным женщинам с ТТП необходимо мониторировать сывороточную концентрацию ЛДГ раз в 1-2 недели.

Отрицательная прямая проба Кумбса свидетельствует о неиммунном характере анемии.

При ТТП активность ADAMTS-13 снижена до $<10\%$.

Для исследования используется плазма, взятая у пациентов до начала трансфузий свежзамороженной плазмы или ТПО. Хотя показано, что даже после начала лечения ТПО активность ADAMTS13 в плазме менее 10%, сохраняется у 88 % пациентов после первой процедуры ТПО, у 83 % после второй процедуры и у 78 % - после третьего сеанса ТПО. Плазму получают путем центрифугирования в течение 15 мин. > 2000 об/мин стабилизированной цитратом крови(нельзя из стабилизированной ЭДТА). Центрифугирование и отделение плазмы проводят как можно быстрее. Храниться плазма при температуре < -40 С. При транспортировке соблюдается температурный режим. Необходимо избегать повторного замораживания и размораживания образцов плазмы. Критерием ТТП считается активность ADAMTS13 в плазме менее 10 %, в то же время результаты определения активности ADAMTS13 могут зависеть от метода исследования (FRETs, Иммуноферментный метод, иммуноблоттинг, хемилюминисцентный метод), поэтому если при типичных клинических проявлениях активность ADAMTS13 превышает 10 %, необходимо повторить исследование либо выполнить его другим методом. Беременным женщинам с ТТП необходимо определять активность ADAMTS13 раз в триместре, при тяжелом течении – ежемесячно.

Рекомендуется пациентам с подозрением на ТТП определение содержания антител к металлопротеиназе ADAMTS-13 в плазме крови для подтверждения диагноза ТТП. Выявление ингибитора ADAMTS13 подтверждает диагноз иммуноопосредованной формы ТТП. Ингибитор может быть обнаружен путем выявления антител класса IgG к ADAMTS13 с помощью иммуноферментного метода (диагностический порог >15 ед/л). При этом следует учитывать, что не все выявляемые с помощью иммуноферментного метода антитела обладают ингибиторной активностью.

Повышение концентрации тропонина в крови выявляют у 33-68 % пациентов, но у 59 % пациентов с повышенным содержанием тропонина нет клинических и инструментальных признаков поражения сердца.

Повышение концентрации тропонина в крови ассоциируется с плохим прогнозом: отношение рисков летального исхода повышается в 2,8 раз (95% доверительный интервал 1,13-7,22, $p=0,024$).

Рекомендуется пациенткам пубертатного возраста с подозрением на ТТП проведение комплекса исследований по определению беременности. беременность может быть фактором, провоцирующим ТТП.

Из инструментальных методов исследования рекомендуется выполнять ЭКГ, Эхо-КГ, МРТ,КТ головного мозга, рентгенографию/КТ ОГК, УЗИ/КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства [5].

Лечение

В основе терапии ТТП является трансфузии СЗП и терапевтический плазмообмен. Трансфузии плазмы позволяют восполнить дефицит ADAMTS13 у пациентов с наследственной формой ТТП, у которых нет антител к ADAMTS13. После купирования острого состояния при частых обострениях следует проводить профилактические трансфузии СЗП или КМП в зависимости от клинического фенотипа каждые 2-3 недели в дозе 10-15 мл/кг. Пациентам с врожденной формой ТТП в состоянии ремиссии без частых обострений рекомендуется использовать стратегию «наблюдать и ждать» [3].

Пациентом с подозрением на острую атаку ТТП или с установленным диагнозом приобретенной ТТП рекомендуется начинать лечение терапевтическим плазмообменом.

Обоснованием применения ТПО при приобретенной ТТП является, с одной стороны, удаление мультимеров фактора фон Виллебранда, ингибитора ADAMTS 13, свободного гемоглобина, тромбина, а с другой стороны, - восполнение дефицита ADAMTS13. До настоящего времени ТПО остается «краеугольным камнем» в лечении ТТП. Лечение ТПО должно быть начато

уже «по подозрению» на ТТП, т.е. даже до подтверждения диагноза с помощью исследования плазменной активности ADAMTS13. В 1991 г. в контролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 102 пациентов с ТТП, было показано, что после начала лечения клинический ответ, оцениваемый по проросту количества тромбоцитов, исчезновению неврологической симптоматики, был значимо лучше у пациентов, которым проводили ТПО, по сравнению с пациентами, которым выполняли трансфузии плазмы ($p = 0,025$). Через 6 мес. от начала лечения в группе ТПО было 40 (78 %) из 51 ответивших на терапию, в группе трансфузий плазмы – 25 (49 %) из 51 ($p = 0,002$), в группе ТПО умерли 11 (22 %) из 51 пациента, в группе трансфузий плазмы – 19 (37 %) из 51 пациента ($p=0,036$). Во французском контролируемом рандомизированном исследовании пациенты с ТТП были разделены на 2 группы: в первой группе 19 пациентам ежедневно проводили ТПО с замещением СЗП 15 мл/кг с раствором альбумина, во второй группе – 19 пациентам проводили ежедневные трансфузии плазмы 15 мл/кг. В группе ТПО полная ремиссия была достигнута в 80 %, выживаемость составила 85 %, в то время как в группе трансфузий плазмы ремиссия достигнута в 52 %, а выживаемость составила 57 % [3].

При проведении ТПО для замещения объема возможно использование вместо СЗП КСП. В ретроспективном исследовании показана большая выживаемость и более раннее восстановление количества тромбоцитов крови у больных ТТП, леченных КСП, по сравнению с лечеными СЗП [59]. По данным Канадской аферезной группы (Canadian Apheresis Group – CAG) [60], при лечении ТТП с помощью ТПО по сравнению с историческим контролем больные, которым замещение проводили КСП, по сравнению с СЗП, быстрее достигали ответа по тромбоцитам (к 7 дню доля ответивших была 75 % в группе КСП против 45% в группе СЗП), у них была выше месячная выживаемость (83- 95 % в группе КСП по сравнению с 76 % в группе СЗП). Этот опыт послужил основанием для более частого использования при проведении ТПО у больных ТТП КСП, чем СЗП в Канаде, чем в США (в 11 из

13 центрах в Канаде против 3 из 32 центрах в США). В то же время имеются работы, в которых не выявлено преимуществ КСП по сравнению с СЗП при лечении ТТП. В проспективном исследовании 40 больных ТТП получали СЗП и 12 – КСП при проведении ТПО: ответ на лечение был достигнут у 29 из 40 (72,5 %) больных, получавших СЗП, и у 11 из 12 (91,6%) получавших КСП, чаще достигалась и ремиссия при использовании КСП по сравнению с СЗП (83 % против 52,5 %), но все эти различия оказались статистически не значимыми. В другом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании сравнили КСП и СЗП для замещения при ТПО у больных ТТП и не нашли значимых различий в исходах: выживаемость составила, соответственно, 79 % и 77 %, однако в группе КСП отмечена тенденция к более медленному возникновению ответа на лечение и большей вероятности рецидива. В другой работе сопоставили эффективность комбинации СЗП и КСП при проведении ТПО у 27 больных ТТП: в одной группе (11 больных) использовали преимущественно КСП (соотношение КСП/СЗП > 1), в другой – СЗП (соотношение КСП/СЗП < 1). Количество сеансов ТПО и время до достижения полного ответа были меньше в группе с КСП, но не было различий в выживаемости между группами. В ретроспективном многоцентровом исследовании [65], в котором больные ТТП получали более 50 % КСП, выживаемость составила 83 % по сравнению с 91 % у тех, кто получал только СЗП. Больным, получавшим более 50 % КСП, потребовалось проведение в 1,5 раза больше процедур ТПО по сравнению с теми, кто лечился только СЗП. В проспективном исследовании 14 больных ТТП, которым проводилось лечение ТПО, были разделены на 2 группы: 5 больных получали КСП и 9 больных – СЗП. Отмечена большая потребность в сеансах ТПО и в большем объеме в группе КСП, чем СЗП, кроме того, в группе КСП были чаще обострения (отношение шансов 26,6; 95 % доверительный интервал 1.01-703.51; $p = 0,03$). Выявленный феномен объясняется тем, что небольшое количество ADAMTS13 Приизготовлении КСП Из СЗП удаляется вместе с криопреципитатом. В результате активность ADAMTS 13 в КСП ниже, чем в

СЗП на 20 %. Этим же объясняется более медленный ответ на лечение КСП, чем СЗП, а также примерно на 20 % более низкую активность ADAMTS 13 после первой процедуры ТПО, выполненной с КСП по сравнению с СЗП. В рандомизированном исследовании, в котором в течение 28 пациентам с ТТП проводили ТПО с КСП, а 24 пациентам – с СЗП, не было различий в выживаемости в течение 1 мес., т.е. эффективность как минимум была равна.

У всех пациентов с подозрением на острую атаку ТТП или с уже установленным диагнозом ТТП лечение ТПО должно быть начато как можно раньше, в течение первых 4-8 часов вне зависимости от времени суток [3,5].

Длительность лечения ТПО и количество и кратность процедур, требующихся до достижения ремиссии ТТП точно не установлены. Предлагается обменивать в первые 3 дня по 1,5 объема циркулирующей плазмы (ОЦП), затем – по 1 ОЦП. ТПО выполняется до тех пор, до тех пор, пока как минимум в течение 2 дней, не будут достигнута нормализация количества тромбоцитов крови ($> 150 \times 10^9/\text{л}$) и ЛДГ, исчезнут признаки гемолиза и органного поражения. При резистентных, тяжелых случаях (например, при тяжелых неврологических расстройствах, кардиоваскулярных нарушениях) ТПО выполняется дважды в сутки. Ежедневный ТПО должен проводиться не менее 2 дней после того, как количество тромбоцитов достигнет $150 \times 10^9/\text{л}$ [5].

В то же время лечение только ТПО недостаточно при ТТП. По результатам анализа 34 опубликованных исследований, в которые были включены 1192 пациента с ТТП из 11 стран за период с 1982 по 2013 гг., при лечении ТПО сохранялись следующие расстройства: гипертензия у 2-45 %, нарушения скорости клубочковой фильтрации у 20-21 %, потребность в лечении гемодиализом у 3-24%, ишемический инсульт - - у 10-12 %, судорожный синдром – у 32 %, когнитивные расстройства у 41-52 %, депрессия – у 52%, случаи внезапной смерти – у 0-35 %, рецидивы ТТП – у 8-37 %,плазменная активность ADAMTS13 менее 10 % - у 16-100 % пациентов.

Поэтому наряду с ТПО у пациентов с ТТП должны рассматриваться и другие варианты лечения.

Рекомендуется пациентам с обострением ТТП в комбинации с ТПО назначение глюкокортикостероидов для системного применения (ГКС) в дозе, эквивалентной дозе преднизолона 1-2 мг/кг) в течение 21 дня [3].

Обоснованием применения ГКС при приобретенной ТТП является их способность подавлять продукцию антител к ADAMTS13. Лечение ГКС рекомендуют сочетать с ТПО, хотя нет рандомизированных исследований, которые бы показали преимущество сочетанного применения ГКС с ТПО в сравнении только с ТПО. Назначение ГКС увеличивает выживаемость пациентов с ТТП. Для начального лечения пациентов с ТТП используется доза 1 мг/кг массы тела пациента, однако при тяжелом течении, при прогрессирующей неврологической симптоматике, сохраняющейся тромбоцитопении используются большие дозы ГКС. В рандомизированном клиническом исследовании сравнили эффективность лечения ТТП ТПО в сочетании с терапией метилпреднизолоном у 30 пациентов стандартной дозой (1мг/кг) и 30 пациентов большой дозой (10 мг/кг). Установлено, что на 23 сутки при лечении стандартной дозой метилпреднизолона неудача достижения ремиссии регистрировалась значительно чаще (53,4 %), чем при лечении большой дозой (23,4 %) [5].

Рекомендуется взрослым пациентам с тяжелым прогрессирующим течением ТТП проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/день в течение 3 дней.

Рекомендуется пациентам с приобретенной ТТП тяжелого течения, протекающей с поражением нервной системы, сердечно-сосудистой системы, ассоциирующейся с высокой летальностью, назначение ритуксимаба** в дозе 375 мг/м² раз в неделю в течение 4 недель в качестве первой линии наряду с ТПО и ГКС. Учитывая, что терапия ритуксимабом может проводиться параллельно с ТПО, препарат выводится с удаляемой плазмой, поэтому рекомендуется введение ритуксимаба сразу после окончания процедуры

ТПО в разовой дозе 375 мг/м² и укорочение интервала между введениями до 3-4 дней.

Пациентам с острым или хроническим ТТП, не ответившим на ТПО, ГКС и ритуксимаб, рекомендуется терапия одним из следующих препаратов:

- Циклоспорин А в дозе 2-3 мг/кг дважды в день;
- бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11 дни в/в или подкожно.

Пациентам с ТТП рекомендуется переливать эритроцитсодержащие компоненты крови при концентрации гемоглобина крови менее 70 г/л.

Пациентам с ТТП с острым коронарным синдромом рекомендуется переливать эритроцитсодержащие компоненты крови при концентрации гемоглобина крови менее 100 г/л [5].

Пациентам с ТТП с активным гемолизом рекомендуется проводить терапию препаратами из группы «фолиевая кислота и ее производные».

Пациентам с ТТП не рекомендуется переливание концентрата тромбоцитов, за исключением случаев угрожающего жизни геморрагического синдрома либо перед выполнением инвазивных процедур. Переливание концентратов тромбоцитов при ТТП может привести к ухудшению течения заболевания и увеличивает частоту рецидивов.

Пациентам с ТТП после восстановления количества тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется терапия #ацетилсалициловой кислотой** в дозе 75 мг/сут. По данным Итальянской кооперативной группы, включившей в исследование 72 пациента с ТТП, в группе пациентов, в которой проводилось лечение ТПО, ГКС и дезагрегантная терапия #ацетилсалициловой кислотой**, в течение первых 15 дней была ниже смертность, хотя статистически и незначимо, чем среди пациентов, которых лечили только ТПО и ГКС (2,8% против 13,5%). Кроме того, у пациентов, в течение года получавших дезагрегантную терапию, была меньше частота рецидивов, чем у пациентов, не получавших дезагреганты (6,25% и 21,4%) [3].

Пациентам с ТТП после восстановления количества тромбоцитов более $50 \times 10^9 /л$ рекомендуется терапия препаратами группы «гепарин и его производные»

Риск венозных тромбозов при ТТП повышен вследствие длительной иммобилизации, в связи с чем показана рутинная профилактика низкомолекулярными гепаринами [3].

Заключение

Клиника ТТП не имеет специфических черт, поэтому пациенты могут быть госпитализированы: в хирургическое отделение по поводу абдоминальных болей с подозрением на "острый живот", в инфекционное – в связи с желтухой и лихорадкой, а также в реанимационное, неврологическое и терапевтическое отделения.

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

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

Условием постановки клинического диагноза ТТП (при отсутствии других причин) является наличие как минимум двух симптомов: тромбоцитопения; микроангиопатическая гемолитическая анемия. При возникновении подозрения на диагноз ТТП необходимо немедленно начать

терапию: плазмозамена (40–60 мл/кг массы в сутки или, по крайней мере, инфузия свежзамороженной плазмы (до 30 мл/кг массы в сутки).

Активное информирование врачей об особенностях диагностики и принципах лечения этого опасного для жизни пациента заболевания должно способствовать раннему выявлению ТТП, обеспечению адекватности назначаемого лечения [5].

Список литературы

1. Бадосова Т.В., Романова Т.А., Чернявская Е.К. Редкое клиническое наблюдение тромботической тромбоцитопенической пурпуры у больной 16 лет // Актуальные проблемы медицины. 2016. №19 (240).
2. Григорьева К.Н., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Пономарев Д.А., Цветнова К.Ю., Дороничева Д.А., Мамаева А.Р., Мехедова К.В., Рицо Д., Гри Ж.-К., Элалами И., Макацария А.Д. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ADAMTS-13, ЕГО ИНГИБИТОРА И ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. №1.
3. Клинические рекомендации «Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура»
4. Столяр Алексей Геннадьевич, Авдонин Павел Владимирович, Валамина Ирина Евгеньевна, Столяревич Екатерина Сергеевна КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК И КИШЕЧНИКА // Терапевтический архив. 2019. №7.
5. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица) / Л.Б. Филатов // Редкие гематологические болезни и синдромы / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Практическая медицина, 2011, с. 32–51.