

В. А. Кувшинников, С. Г. Шенец

МИКРОАНГИОПАТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ. Сообщение 2

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА
(Болезнь Мошковица)**

Американский врач Moschcowitz в 1924 году сделал сообщение на заседании Нью-Йоркского Патологического Общества об истории болезни пациентки с лихорадкой, анемией, петехиями, развитием ишемического инсульта и острой левожелудочковой недостаточности, выявленными множественными гиалиновыми тромбами в терминальных артериолах и капиллярах внутренних органов. [6,30]. С 1947 года в медицинскую практику введён термин «тромботическая тромбоцитопеническая пурпура», или болезнь Мошковица, активно использующийся в настоящее время (39).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Частота возникновения тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) в США: 4–11 случаев год/млн. жителей [18]. Соотношение идиопатической и вторичной формы ТТП в структуре приобретённой ТТП в Регистре Японии – 51% и 49% [6]. Болезнь встречается в любом возрасте, ею чаще болеют женщины (38).

ПАТОГЕНЕЗ ТТП. 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, лёгкие.

В 1982 году в плазме пациентов с рецидивирующей ТТП были обнаружены «необычно большие» мультимеры фактора фон Виллебранда [27]; по размеру они были подобны тем, которые секретируются мегакариоцитами и эндотелиальными клетками, а содержатся в α -гранулах тромбоцитов и тельцах Weibel-Palade эндотелиальных клеток [28]. 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 и тромбозы. Затем было установлено, что у больных ТТП есть дефицит металлопротеазы, уменьшающей размеры мультимеров фактора фон Виллебранда посредством их расщепления [41]. Впоследствии [15]) она была очищена и идентифицирована как ADAMTS-13 (**A** Disintegrin **A**nd **M**etalloprotease with **T**hrombo**S**pondin type 1 motif). В 1998 году у взрослых пациентов с приобретённой ТТП были обнаружены аутоантитела класса IgG, ингибирующие активность металлопротеазы [42]. Описаны единичные случаи выявления антител к ADAMTS-13 класса IgA/IgM [14]. При наследственной ТТП дефицит ADAMTS-13 вызван мутацией гена ADAMTS-13, известно более 80 мутаций [16].

Снижение активности ADAMTS-13 выявлено при ДВС-синдроме, при циррозе печени, уремии, острых воспалительных заболеваниях, в послеоперационном периоде, гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа. Но во всех перечисленных случаях уровень активности ADAMTS-13 > 10% [21] (в зависимости от метода оценки

норма – 50–178%). Величина этого показателя < 5% специфична для ТТП [36], у большинства больных с тяжёлым дефицитом ADAMTS-13 (< 5%) определяются антитела к ADAMTS-13. В то же время активность ADAMTS-13 > / = 5% не исключает ТТП.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТТП (6).

1. Наследственная, семейная ТТП (синдром *Upshaw-Schulman*).

2. Приобретённая ТТП:

1) идиопатическая ТТП,

2) вторичная ТТП:

а) ТТП, связанная с беременностью,

б) ТТП, сопряжённая с аутоиммунными заболеваниями,

в) ТТП, развивающаяся после приёма лекарств:

из-за токсичности лекарств (тиклопидин, клопидогрель, хинин)

дозозависимая ТТП: на фоне цитостатиков (митомин, гемцитабин, циклофосфан)

на фоне ингибиторов кальциневрина (циклоспорин А, такролимус),

г) ТТП на фоне инфекции:

ТТП, ассоциированная с *Escherichia Coli* O157:H7,

ТТП, на фоне сепсиса,

ВИЧ-ассоциированная ТТП

д) ТТП после трансплантации органов и тканей,

ж) ТТП при онкологических заболеваниях

КЛИНИКА ТТП. 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 клиника. Е. L. Amorosi и J. E. Ultmann выявили характерную для ТТП **классическую пентаду** [цит. по: 17], её элементы:

1. тромбоцитопения, часто тяжёлая (< 30x10⁹/л) – у большинства пациентов [20]); геморрагический синдром (геморрагии на коже (петехии), носовые, десневые и, реже, желудочно-кишечные кровотечения, меноррагии, субарахноидальные кровоизлияния, обильное кровохаркание);

2. микроангиопатическая гемолитическая анемия (100% [36]): снижение гемоглобина (40–80 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;

3. неврологические нарушения (92–59% [36]): 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% [36]): 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% [36]) 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 [36].

До недавнего времени поражение сердца не считалось типичным для ТТП. С введением 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 [23]. Инфаркт миокарда диагностирован у 15,3%–20% больных с ТТП [43]. 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%) [31]. У пациентов с острой ТТП развивается «молчаливый инфаркт миокарда» [43], лишь 57% больных ТТП с инфарктом миокарда имеют симптомы типичной миокардиальной ишемии [31].

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 [6].

Согласно последним данным, поражение сердца в момент диагностики ТТП отмечается у 42% пациентов [38].

У больных ТТП описывают внезапную сердечную смерть, кардиогенный шок, аритмии. Поражение миокарда может быть нераспознанной причиной смерти при ТТП [6].

6. По данным аутопсии, поражение сердца было обнаружено в 76,4%–100% случаев (43).

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% [6]), артериальная гипертензия (редко).

Лабораторные и инструментальные исследования. Помимо гемолиза с шистоцитами, тромбоцитопении и изменений в анализах мочи 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 [2].

Количество шистоцитов при ТТП: в среднем – 8,35% от общего количества эритроцитов (1–18,4%, норма: 0–0,27%) [6]. В течение первых двух дней в крови больных ТТП шистоцитоза может не быть [10]. Достаточным аргументом в пользу ТТП является доля шистоцитов, значительно превышающая 1% от общего количества эритроцитов [24].

Выраженный дефицит ADAMTS-13 ($< 5\%$) характерен как для наследственной ТТП [6], так и для большинства (80%) пациентов с идиопатической ТТП [38]. Кроме того, у части больных идиопатической ТТП с тяжелым дефицитом ADAMTS-13 ($< 5\%$) определяются антитела к ADAMTS-13 [38].

Для большинства случаев вторичной ТТП тяжёлый дефицит ADAMTS-13 ($< 5\%$) не характерен.

Для диагностики сердечной ишемии у всех больных ТТП предлагается проводить скрининг и мониторинг сердечных ферментов (тропонин I или тропонин Т) [31]. При повышенном уровне тропонина больному должна быть выполнена эхокардиография и требуется кардиомониторирование [35].

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

ДИАГНОСТИКА ТТП. С целью раннего выявления пациентов с ТТП в практику были введены первичные диагностические критерии [17, 33], сочетание которых (диада), при условии отсутствия других клинически установленных причин заболевания, считается достаточным основанием для диагноза ТТП.

Диагностическая диада ТТП:

– тромбоцитопения;

– микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия [17]. Некоторые авторы считают, что диагноз ТТП может быть определен при наличии тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии в сочетании с повышенной активностью ЛДГ в сыворотке крови [29].

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

Снижение частоты развития трёх 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, пользуются двумя правилами:

– во всех случаях впервые выявленного неиммунного гемолиза необходимо ставить вопрос об исключении микроангиопатической гемолитической анемии и проводить подсчёт шистоцитов;

– в каждом случае впервые обнаруженной тромбоцитопении необходимо исключать ТТП (следует выявлять гемолиз).

Геморрагический синдром при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) сходен с таковым при ТТП, так как в обоих случаях обусловлен тромбоцитопенией. В миелограмме наблюдается увеличение количества мегакариоцитов. Ошибки при трактовке клинических признаков ТТП в пользу диагноза идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура: 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-четвёртых, внезапно развившееся поражение центральной нервной системы может расцениваться как кровоизлияние в головной мозг. Проводимая терапия глюкокортикостероидами в такой ситуации, как правило, неэффективна (6).

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 [19]. Это существенно осложняет постановку диагноза ТТП.

В литературе описаны 28 различных критериев диагноза посттрансплантационной тромботической микроангиопатии. С целью унификации диагностики в 2007 году международной рабочей группой, созданной по инициативе EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) и European LeukemiaNet, были разработаны диагностические критерии тромботической микроангиопатии, ассоциированной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Диагноз должен ставиться при наличии всех следующих критериев: количество шистоцитов в крови > 4%; впервые выявленная, продолжительная или прогрессирующая тромбоцитопения (количество тромбоцитов < $50 \times 10^9/\text{л}$ 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 [34].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. – Современная диагностика ТТП, базирующаяся на двух критериях, требует исключения заболеваний, при которых могут быть гемолитическая анемия и тромбоцитопения (6). **Мегалобластная анемия.** – При первом обследовании пациента с мегалобластной анемией может выявляться: анемия с признаками гемолиза и шистоцитами, тромбоцитопения, увеличение активности ЛДГ, уровня билирубина, ментальные нарушения. При этой анемии редко бывает геморрагический синдром. Для неё характерны: панцитопения, макроцитоз и гиперхромия эритроцитов. Диагностика мегалобластной анемии: определение содержания витамина B_{12} и фолиевой кислоты, метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сыворотке или обнаружение мегалобластного кроветворения в миелограмме снимает все вопросы. Но нельзя забывать о том, что при ТТП тоже могут быть признаки дефицита фолиевой кислоты, вызванные гемолизом.

Синдром Эванса. – Характеризуется сочетанием аутоиммунной тром-боцитопении 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. При пароксизмальной ночной гемоглобинурии шистоцитов нет, анемия и тромбоцитопения обычно сочетаются с лейкопенией. Гистологическое исследование костного мозга, как правило, выявляет сни-

жение 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 (стрептококк, менингококк), вирусами (цитомегаловирус), грибами (диссеминированный аспергиллёз), риккетсией (пятнистая лихорадка Скалистых гор) может проявляться тромбоцитопенией (особенно при возникновении ДВС-синдрома), в том числе 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 плазмозамену и антибиотикотерапию.

Диффузные болезни соединительной ткани могут давать клинику, сходную с ТТП: тромбоцитопения, гемолиз, иногда в сочетании с лихорадкой, поражением центральной нервной системы и почек. В первую очередь это касается системной красной волчанки. Для системной красной волчанки характерны: Кумбс-позитивная гемолитическая анемия, LE-клетки, антинуклеарные антитела. При диффузных болезнях соединительной ткани может возникать и вторичная ТТП.

ДВС-синдром. – При ДВС-синдроме могут быть выявленная 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, так как при ТТП может развиваться вторичный ДВС-синдром. **Злокачественная артериальная гипертензия** характеризуется фибриноидным некрозом артериол, тяжёлым сосудистым поражением. Клинические проявления злокачественной артериальной гипертензии: тяжёлая гипертензия (артериальное давление $> / = 200/140$ мм рт. ст.), энцефалопатия, застойная сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, отёк диска зрительного нерва. Злокачественная артериальная гипертензия может осложняться микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА) и тромбоцитопенией. Наличие у таких больных четырёх элементов пентады ТТП (МАГА, тромбоцитопения, неврологические нарушения, поражение почек) осложняет диагностику. Тромботическая микроангиопатия может возникнуть и при более низком артериальном давлении, и без отёка диска зрительного нерва [12]. После нормализации артериального давления происходит восстановление тромбоцитов и прекращение гемолиза. Частота возникновения: 1% пациентов с гипертензией [24].

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС). – Впервые КАФС выделил R. A. Asherson (ЮАР, 1992 год). Ряд авторов предлагает рассматривать КАФС как тромботическую микроангиопатию с антифосфолипидными антителами [13]. Диагностические критерии КАФС: вовлечение, по крайней мере, трёх 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 [7, 8]. Для КАФС характерны: поражение почек (78%), сердца (66%), лёгких (56%), центральной нервной системы (50%), кожи (50%),

тромботические манифестации, включающие эмболию лёгочной артерии и глубокий венозный тромбоз, ДВС-синдром (25%) [26]. Микроваскулярная манифестация: почечная тромботическая микроангиопатия, респираторный дистресс-синдром, церебральные микротромбы и микроинфаркты, микротромбы в миокарде. Летальность очень высока – 48% [32]. В то же время, плазмозаменная терапия эффективна у 73% пациентов [13]. Плазмозамена при возникновении тромботической микроангиопатии при КАФС является терапией первой линии [13]. КАФС, протекающий без тромбозов крупных сосудов, практически неотличим от ТТП [7]. Частота возникновения: 1% пациентов с антифосфолипидным синдромом [13].

ЛЕЧЕНИЕ ТТП. ТТП характеризуется крайне агрессивным течением и требует начала терапии уже в первые часы возникновения, при отсутствии адекватного оперативно назначенного лечения показатель летальности приближается к 90–100% [6, 17]. Но накопленный опыт с введением в арсенал лечения инфузий плазмы и плазмозамены позволил изменить ситуацию к лучшему. Трансформация подходов к лечению ТТП позволила добиваться выздоровления 70–91% больных [6,33].

В некоторых случаях, особенно при первичном осмотре, невозможно отличить ТТП от некоторых заболеваний (сепсис, злокачественная гипертензия); однако, так как лечение ТТП не может быть отсрочено, начинать терапию плазмозаменами следует безотлагательно. Если не исключается инфекция, то необходимо проводить и антимикробную терапию, одновременно продолжая выполнять диагностические мероприятия. Если в последующем выявится другой диагноз, плазмозамены следует прекратить и откорректировать терапию (6).

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

«Гипердиагностика» на современном этапе знаний об этой жизнеугрожающей 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 (6).

Рандомизированное исследование, проведённое G. A. Rock с коллегами (Канадская Группа Афереза, 1991), показало бóльшую эффективность плазмозамены по сравнению с инфузиями свежезамороженной плазмы: показатель выживаемости через 6 месяцев – 78,4% и 49,0%, соответственно, ($p = 0,002$) [13]. При плазмаферезе удаляется ингибитор металлопротеазы, а при вливании свежезамороженной плазмы или криосупернатантной плазмы этот фермент вводится в организм.

В основе модифицированного алгоритма лечения приобретённой ТТП (рисунок) – схема терапии, разработанная J. N. George [10] и рекомендации British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology [22]. Кроме того, в алгоритм внесены элементы, включённые в некоторые режимы терапии ТТП, они выделены пунктиром.

Базисная терапия ТТП. Начать лечение желательно в течение первых суток болезни. Терапия должна включать плазмозамену – плазмаферез в объёме 40–60 мл/кг

в сутки [17]. Необходимый объём плазмы при весе пациента 60 кг составляет 2400–3600 мл в сутки. В случае невозможности немедленной плазмозамены следует проводить инфузии больших доз свежезамороженной плазмы (или криосупернатантной): 25–30 мл/кг в сутки. По эффективности данная терапия в большинстве случаев сопоставима с плазмозаменой, однако, около 30% больных нуждаются в переводе на плазмозамену из-за перегрузки жидкостью [11].

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

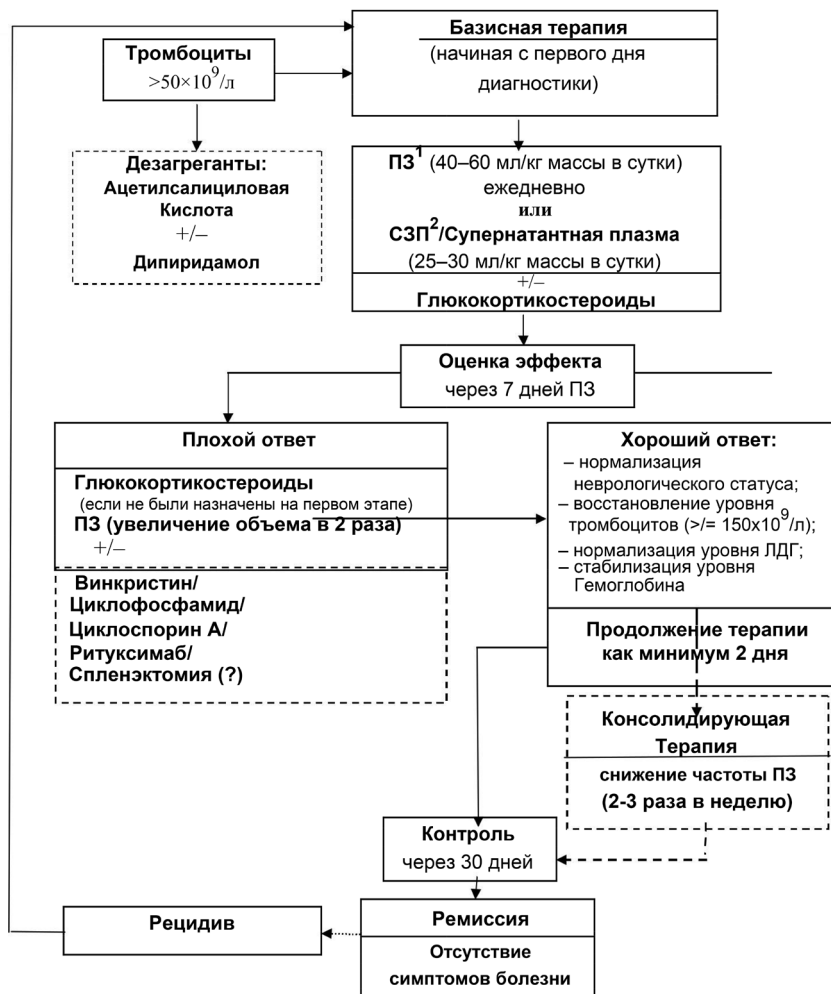
Глюкокортикоиды, учитывая сведения о роли аутоантител в развитии болезни, применяются в качестве иммунодепрессантов. Некоторые режимы в дополнение к плазмозамене с первого дня лечения ТТП предусматривают назначение глюкокортикоидов (преднизолон (1–2 мг/кг массы) или пульс-терапия метилпреднизолоном (по 1 г в/в – 3 дня)) [22]. Ряд протоколов лечения предусматривает использование их при идиопатической ТТП с первого дня терапии [8]. Гормонотерапию продолжают до получения полного ответа, затем начинают медленное снижение дозы до отмены. Опубликованы данные о результативности монотерапии гормонами при лёгких формах ТТП [9].

Антитромбоцитарные агенты (дезагреганты): низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–375 мг/сутки) могут назначаться, если количество тромбоцитов больше $50 \times 10^9/\text{л}$ [22], часто – в сочетании с дипиридамолом (400 мг в сутки). В настоящее время активно изучается целесообразность применения ритуксимаба в качестве первой линии терапии у больных идиопатической ТТП в дополнение к плазмозамене и глюкокортикоидотерапии. Предварительные данные многоцентрового нерандомизированного исследования свидетельствуют об уменьшении доли пациентов с рефрактерной ТТП и снижении количества рецидивов при добавлении ритуксимаба к базисной терапии (37).

Вспомогательная терапия. Трансфузии эритроцитов назначаются по клиническим показаниям. Трансфузии тромбоцитов обычно противопоказаны. Они могут усилить тромбообразование и привести к гибели пациента. Проводятся лишь при угрожающих жизни кровотечениях. Однако опубликованные недавно данные не подтверждают сведения о негативном влиянии использования тромбомассы у больных ТТП на результаты лечения [40]. При гемолизе возникает дефицит фолиевой кислоты, поэтому, по мнению ряда исследователей, препарат целесообразно назначать всем пациентам с ТТП [22]. Часть больных с почечной недостаточностью нуждается в проведении гемодиализа.

Дополнительная терапия при поражении миокарда.

1. При повышении уровня тропонина могут быть назначены клопидогрель, статины, бета-адреноблокаторы. Если ишемии нет или зона ишемии небольшая, достаточно продолжить базисную терапию ТТП.
2. Если выявленная при эхокардиографии фракция выброса $< 40\%$, то рекомендуется проводить лечение карведилолом, к которому могут быть добавлены ингибиторы ангиотензин превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина и/или нитраты + гидралазин.
3. При остром подъёме сегмента ST с нарушением локальной сократимости миокарда необходима терапия низкомолекулярными гепаринами.
4. При загрузинных болях с депрессией сегмента ST или с нару-



¹ПЗ – плазмазамена, ²СЗП – свежемороженая плазма

Рис. Алгоритм терапии приобретённой ТТП

шением локальной сократимости миокарда при большой зоне обратимой ишемии пациенты с ТТП нуждаются в лечении низкомолекулярными гепаринами [35].

Оценка ответа на терапию. Эффективность базисной терапии оценивают через 7 дней лечения. Количество тромбоцитов – наиболее важный параметр оценки результата терапии. Ответом на терапию является: устранение неврологических симптомов, нормализация количества тромбоцитов ($>= 150 \times 10^9/\text{л}$), восстановление активности ЛДГ, стабилизация уровня гемоглобина.

Считается целесообразным осуществлять плазмазамену ежедневно до получения ответа на терапию, затем ещё в течение как минимум двух дней [22]. Нет клинических параметров, определяющих оптимальную продолжительность терапии. Больным с тяжёлым дефицитом ADAMTS-13 (<5%) в момент постановки диагноза из-за частых обострений необходима постепенная отмена плазмазамен [6].

Обострение. После принятия решения о прекращении плазмазамены следует особенно внимательно следить за динамикой тромбоцитов, так как для ТТП в течение месяца после отмены плазмазамены типично развитие обо-

стрения, проявляющегося возвращением тромбоцитопении, возникновением других симптомов болезни. Обострения развиваются у 7% больных с быстрым полным ответом на лечение (полное восстановление на пятый день терапии), у пациентов же с более медленным ответом частота подобных обострений достигает 77% [36].

Частота возврата болезни после отмены плазмазамены у пациентов с ТТП по разным данным составляет 29–82% [17]. Частота обострения при идиопатической ТТП – 21%, медиана времени возникновения обострения после отмены плазмазамены при этой форме ТТП – 3 дня [6].

При обострении необходимо не только возобновление ежедневной плазмазаменной терапии, но и дальнейшая интенсификация лечения. При развитии обострения на фоне преднизолона требуется более интенсивная иммуносупрессивная терапия, например, ритуксимаб [42].

Обострение может развиваться и после получения ответа на терапию на фоне проведения плазмазамены. Возможность отказа от плазмазамены у каждого конкретного пациента определяется опытным путём (17).

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 [21]. Консолидация выполняется в течение 2–4 недель.

Рефрактерность к базисной терапии (плохой ответ) [21] фиксируется после 7 дней лечения при наличии персистирующей тромбоцитопении ($< 150 \times 10^9 /л$) или повышенной активности ЛДГ [22].

Лечение рефрактерной болезни. – Нет единой тактики лечения пациентов с рефрактерной ТТП. При отсутствии эффекта от плазмозамены целесообразно увеличить объём заменяемой плазмы в два раза [6]. Если до этого этапа лечения терапия не включала глюкокортикостероиды, после фиксации рефрактерности они назначаются [16]. В разных протоколах к плазмозамене и глюкокортикостероидам добавляются иммуносупрессивные препараты: винкристин (6), циклофосфамид [6]; циклоспорин А (17).

На протяжении последних лет в литературе публиковались работы, описывающие успешное применение ритуксимаба (1 раз в неделю по 375 мг/м^2 – от 2 до 13 введений) в сочетании с базисной терапией при тяжёлой рефрактерной ТТП. Время до ответа после первой дозы препарата в среднем составляет 10 дней (5–32 дн.). Есть данные о сохранении ответа после лечения ритуксимабом более 79 месяцев [6].

Для женщин детородного возраста с ТТП в качестве дополнительного к базисной терапии иммуносупрессивного препарата предпочтительнее назначать ритуксимаб [6], чем, например, цитостатики. Ремиссия определяется как устранение симптомов и не возобновление их в течение 30 дней при прекращении плазмозамены [17].

Рецидив – возвращение ТТП после достижения ремиссии. Для ТТП более характерно многократное рецидивирование, хотя могут возникать и множественные рецидивы с нерегулярными интервалами. Большинство фиксируется в течение года, через 4 года после начала болезни рецидивы развиваются редко.

Рецидивирование каждые 3 недели характерно для наследственной формы ТТП (синдром Upshaw-Schulman) [28]. В ряде случаев заболевание проявляется у взрослых на фоне инфекции, оперативного вмешательства, беременности [18, 22].

Индикаторы для ранней диагностики рецидива при идиопатической ТТП. Роль результатов оценки уровня ADAMTS-13 и наличия антител к ADAMTS-13 в диагностике рецидива находится в стадии изучения. В последние годы получены данные, свидетельствующие об ассоциации низкого уровня ADAMTS-13 ($< 5\%$) и наличия антител (IgG) к ADAMTS-13 у больных в ремиссии с высоким риском рецидива. Показано, что монотерапия ритуксимабом (1 инфузия в неделю по 375 мг/м^2 4 раза) приводит к исчезновению антител, восстанавливает уровень ADAMTS-13 и предупреждает развитие рецидива [6].

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 [6] при рецидиве ТТП, кроме того, при рефрактерности к плазмозамене.

Использование циклоспорина А (2–3 мг/кг) в течение 6 месяцев предотвращает развитие рецидива у 89,4% больных с множественными рецидивами, обеспечивает нормализацию уровня активности ADAMTS-13 и исчезновение/снижение титра антител к ADAMTS-13. После окончания шестимесячного курса лечения циклоспорином А рецидив развился у 41% больных, достигших ремиссии [6].

В последнее время появились материалы, свидетельствующие об эффективности ритуксимаба при профилактике рецидива ТТП [6]. У части пациентов, лечившихся препаратом, нормализовалась активность ADAMTS-13 (однако не у всех она поддерживалась) и было отмечено исчезновение антител к ADAMTS-13 [6]. Предпринята попытка решения вопроса о продолжительности лечения ритуксимабом на основе результатов оценки уровня активности ADAMTS-13 и наличия антител класса IgG к ADAMTS-13 [6].

Лечение наследственной ТТП. Инфузии плазмы (5–10 мл/кг) каждые 2–4 недели без плазмозамены должны предотвращать возникновение рецидива [6].

Создан рекомбинантный человеческий ADAMTS-13, который даёт положительный эффект при добавлении к крови больного с врождённой формой ТТП, данные получены *in vitro* [6]. Результаты лечения. – Характеристика терапии отдельных форм ТТП, а также сведения об эффективности лечения даны в таблице. Основными причинами гибели больных при остром эпизоде ТТП являются поражение центральной нервной системы и поражение сердца. При длительном наблюдении за группой пациентов с ТТП установленными причинами смерти, вероятно связанными с этим заболеванием и его лечением, были: патология печени, ассоциированная с гемотранфузиями, и хроническая почечная недостаточность [6].

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 $50 \times 10^6 /л$ отмечается через 3–28 дней, период увеличения количества тромбоцитов до $150 \times 10^6 /л$ – 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 [6]. Клинические симптомы исчезают в течение 24–72 часов после начала плазмозамены, предшествуя гематологическому ответу [20]. Для устранения симптомов болезни требуется от 3 до 36 плазмозамен [22].

Наблюдается зависимость выживаемости от продолжительности периода с момента возникновения первых симптомов болезни до начала плазмозаменной терапии. Примером влияния оперативности лечения на его результативность является клопидогрель-индуцированная ТТП. Начало терапии в течение 3 дней с момента появления признаков заболевания обеспечивает успех лечения – выживаемость составляет 100%. При терапии, проводившейся через 4 дня и более после возникновения болезни, выживаемость – 0% [6]. Затянувшаяся диагностика может катастрофически сказаться на результатах лечения.

Изучается возможность использования результатов анализа уровня ADAMTS-13 и наличия антител к ADAMTS-13 в оценке ответа на терапию.

Таблица. **Общая характеристика лечения отдельных форм ТТП**

Классификация ттп	Терапия	Эффективность плазмотерапии выживаемость/летальность
1.Наследственная ТТП (синдром <i>Upshaw-Schulman</i>)	Свежезамороженная плазма	Высокая эффективность свежезамороженной плазмы.
2. Приобретённая ТТП:		
2.1. Идиопатическая ТТП	Плазмазамена	Высокая эффективность плазмазамены. ¹ Ремиссия – 80%.
2.2. Вторичная ТТП:		
2.2.1. ТТП, связанная с беременностью	Плазмазамена	Высокая эффективность плазмазамены, ответ – 72,7%.
2.2.2. ТТП, сопряжённая с аутоиммунными болезнями	Иммunosупрессивная терапия + плазмазамена	Средняя эффективность плазмазамены ² . Летальность высокая.
2.2.3. ТТП, развившаяся после приёма лекарственных препаратов: 2.2.3.1. ТТП, вызванная острой иммуноопосредованной лекарственной токсичностью Тиклопидин-ассоциированная ТТП	Плазмазамена	Высокая эффективность плазмазамены, выживаемость – 75,3% (при лечении плазмазаменой – 85,5%, без плазмазамены – 46%). При приёме тиклопидина < 14 дней выживаемость – 100%, при длительности приёма препарата > 14 дней выживаемость при лечении плазмазаменой – 84,1%, без плазмазамены – 38,1%.
Клопидогрель-ассоциированная ТТП	Плазмазамена	При длительности приёма клопидогреля < 2 недель эффективность терапии не зависит от применения ПЗ, выживаемость – 84,6%.
Хинин-индуцированная ТТП	Плазмазамена +/-	Низкая эффективность плазмазамены. Летальность – 15%.
2.2.3.2. Лекарственная дозозависимая ТТП (цитостатики (митомин, гемцитабин, циклофосфан), ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус))	Отмена препарата	Летальность высокая. При ТТП на фоне высокодозной химиотерапии ответ – 27%.
2.2.4. ТТП на фоне инфекции:		
2.2.4.1. ТТП, ассоциированная с <i>Escherichia coli</i> O157:H7	Плазмазамена	Средняя эффективность плазмазамены. Летальность – 31%.
2.2.4.2. ВИЧ-ассоциированная ТТП	Плазмазамена + высокоактивная антиретровирусная терапия	Средняя эффективность плазмазамены. При тяжёлом дефиците ADAMTS-13 (<5%) летальность – 11,7%. При нормальном уровне ADAMTS-13 летальность – 50%. Существует корреляция между отсутствием ингибитора у пациентов с низким ADAMTS-13 и худшим прогнозом.
2.2.5. ТТП после трансплантации органов и тканей	Плазмазамена не показана (отмена циклоспорина А, лечение РТПХ, инфекции)	Низкая эффективность плазмазамены. Летальность высокая – 60–90%.
2.2.6.ТТП при онкологических заболеваниях	Плазмазамена не показана (лечение основного заболевания)	Низкая эффективность плазмазамены. Летальность высокая.

¹ Высокая эффективность – 70–90% ремиссий, ²средняя – около 50%, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», ПЗ – плазмазамена.

В малых группах больных получены данные об ассоциированности наличия ингибитора (антител к ADAMTS-13) в момент диагноза с более медленным ответом на плазмазамену, рефрактерностью и ранней летальностью. Больных с высоким уровнем активности ингибитора ADAMTS-13 предполагается рассматривать в качестве кандидатов для проведения более интенсивной иммуносупрессивной терапии [6].

Возможные осложнения при проведении плазмазамены [17]. Побочные реакции, вызванные плазмазаменой, отмечаются у 42–51% больных ТТП [6]. Тяжёлые осложнения возникают у 26% пациентов [6], осложнения, связанные с центральным венозным катетером (пневмоторакс/кровотечения; инфекции; тромбозы) – 5–26,5%; осложнения, обусловленные введением плазмы (аллергические реакции, в том числе, анафилактический шок, артериальная гипотензия, требующая инфузии допамина, и др.) – 2–6,4%; осложнения, вызванные выполнением

аппаратных аферезов (уменьшение объема циркулирующей крови, алкалоз); инфекции, обусловленные трансфузией плазмы; последствия цитратной токсичности (парестезии, судороги или тета-ния при развитии гипокальцемии) – 30%. Летальность, связанная с плазмазаменами у пациентов с ТТП, составляет 2,8% [6]. Более высокую частоту осложнений при проведении плазмазамены у больных ТТП по сравнению с приводимыми в литературе данными при других патологиях можно, вероятно, объяснить тяжестью состояния пациентов с ТТП [6].

Долгосрочные результаты терапии. Несмотря на наличие всех параметров ремиссии, восстановление не всегда бывает полным: после серьёзного ишемического поражения головного мозга в некоторых случаях сохраняются остаточные изменения (4,8%) [6], у значительной части пациентов отмечается: слабость, ухудшение памяти, головная боль [20]. После эпизода ТТП у 88% пациентов остаются персистирующие когнитивные нарушения [6]. Эти по-

следствия глубокой системной ишемии могут наблюдаться несколько лет, к счастью, у многих пациентов наступает улучшение. При тяжёлом поражении почек у ряда больных может развиваться хроническая почечная недостаточность [20]. Персистирующие кардиальные нарушения могут иметь место после выздоровления [6].

Таким образом, клиника ТТП и ГУС в ряде случаев 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, диареей и лихорадкой, при наличии ОПН – в нефрологическое, а также в реанимационное, неврологическое, педиатрическое и терапевтическое отделения.

Следует отметить, что клинические и морфологические проявления ГУС, и особенно его атипичных форм, имеют большое сходство с Тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП, болезнь Мошковица), дифференциальная диагностика которых до настоящего времени остаётся спорной (4). Как и при ГУС, основным патогенетическим механизмом развития ТТП является тромбирование сосудов микроциркуляции, с последующим нарушением функции ряда органов и систем. Но при этом, значительную роль в тромбообразовании играет фактор Виллебранда, который у больных ТТП отличается необычно большим размером и, соответственно, высоким сродством к тромбоцитарной мембране, а также дефицит металлопротеазы, уменьшающей размеры мультимеров фактора фон Виллебранда посредством их расщепления [41]. Снижение активности ADAMTS-13 типично для ТТП. Кроме того, для ТТП более характерно поражение ЦНС и сердца, более выраженная тромбоцитопения, а для ГУС более характерно поражение почек.

При обнаружении тромбоцитопении необходимо обратить внимание на наличие гемолиза, а при выявлении неиммунного гемолиза следует произвести подсчёт шизоцитов. 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 шизоцитов. При обнаружении фрагментированных эритроцитов при просмотре мазка необходим их подсчёт.

Условием постановки клинического диагноза ТТП и ГУС (при отсутствии других причин) является наличие как минимум двух симптомов: тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии.

При возникновении подозрения на диагноз ТТП или ГУС необходимо немедленно начинать терапию.

Активное информирование врачей об особенностях диагностики и принципах лечения этих опасных для жизни пациента заболеваний должно способствовать раннему их выявлению и обеспечению адекватности назначаемого лечения.

Литература

1. Байко С. В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение // Нефрология и диализ. – Т 9. – № 4. – 2007. – С. 370–386.
2. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
3. Миронов Л. Л., Канус И. И. Гемолитико-уремический синдром: этиология, эпидемиология, патогенез // Медицинские новости. – № 10. – 2002. – С. 27–39.

4. Молочный В. П. Гемолитико-уремический синдром // Дальневосточный медицинский журнал. – Вып. № 4. – 2002. – С. 73–80.

5. Папаян А. В., Жукова Л. Ю. Анемии у детей. Изд. «Питер». – 2001. – 384. – С. 65.

6. Филатов Л. Б. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица). Редкие гематологические болезни и синдромы. Под ред. М. А. Волковой. – М // Практическая медицина. – 2011. – С. 32–51.

7. Ашерсон Р. А. Варианты антифосфолипидного синдрома: несколько новых концепций? // Тер. Архив. – 2008. – № 5. – С. 83–5.

8. Asherson R. A., Cervera R., de Groot P. G. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines // Lupus. – 2003. – 12(7). – P. 530–4.

9. 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). – P. 398–403.

10. Burns E. R., Lou Y., Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura // Am. J. Hematol. – 2004. – 75 (1). – P. 18–21.

11. 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). – P. 27–38.

12. 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). – P. 125–9.

13. Espinosa G., Bucciarelli S., Cervera R. et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies // Ann. Reum. Dis. – 2004. – 63 (6). – P. 730–6.

14. Ferrari S., Scheiflinger Fr., Rieger M. et al. Prognostic value of anti-ADAMTS13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS13 activity // Blood. – 2007. – 109 (7). – P. 2815–22.

15. 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). – P. 1662–6.

16. Galbusera M., Noris M., Remuzzi G. Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura // Haematologica. – 2009. – 94(2). – P. 166–70.

17. George J. N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome // Blood. – 2000. – 96 (4). – P. 1223–9.

18. George J. N. Thrombotic thrombocytopenic purpura // N. Engl. J. Med. – 2006. – 354 (18). – P. 1927–3519.

19. George J. N., Li X., McMinn J. R. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome following allogeneic HPC transplantation: diagnostic dilemma // Transfusion. – 2004. – 44(2). – P. 294–304.

20. George J. N., Sadler J. E., Lämmle B. Platelets: thrombotic thrombocytopenic purpura // Hematology. – 2002. – P. 315–34.

21. 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). – P. 129–37

22. Guidelines of the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias // Br. J. Haematol. – 2003. – 120 (4). – P. 556–73.

23. 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 (s1). – abstract P. 1448.

24. Khanna A., McCullough P. A. Malignant hypertension presenting as hemo-lysis, thrombocytopenia, and renal failure // Rev. Cardiovasc. Med. – 2003. – 4(4). – P. 255–9.

25. Lankowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. – California: Academic Press, 2000.

26. Levine J. S., Branch D. W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome // N. Engl. J. Med. – 2002. – 346(10). – P. 752–63.

27. *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). – P. 1432–518.
28. *Moake J. L.* Idiopathic thrombotic thrombocytopenia purpura / in: Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Hematology.* – 2004. – P. 407–23.
29. *Moake J. L.* Thrombotic microangiopathies // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – 347 (8). – P. 589–600.
30. *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). – P. 353–5.
31. *Patschan D., Witzke O., Dührzen U. et al.* Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies—clinical characteristics, risk factors and outcome // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – 21 (6). – P. 1549–54.
32. *Rand J. H.* The antiphospholipid syndrome // *Hematology.* – 2007. – P. 136–42.
33. *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). – P. 393–7.
34. *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). – P. 95–100.
35. *Sane D. C., Streer N. P., Owen J.* Myocardial necrosis in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology and rationale for specific therapy // *Europ. J. Haematol.* – 2008. – P. 83–92.
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). – P. 102–7.
37. *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 P.1303.
38. *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).– P. 819–26.
39. *Singer K., Bornstein F. P., Wile S. A.* Thrombotic thrombocytopenic purpura: hemorrhagic diathesis with generalized platelet thrombosis // *Blood.* – 1947. – 2 (6). – P. 542–54.
40. *Swisher K. K., Terrell D. R., Vesely S. K. et al.* Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura // *Transfusion.* – 2009. – 49 (5). – P. 873–87.
41. *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). – P. 4235–44.
42. *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). – P. 1585–94.
43. *Wahla A. S., Ruiz J., Nouredine N. et al.* Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura. A single center experience and literature review // *Europ. J. Haematol.* – 2008. – 81 (4). – P. 311–6.