

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

В. А. Кувшинников, С. Г. Шенец, В. Б. Рыжко

МИКРОАНГИОПАТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2017

УДК 616.155.194-053.2(075.8)
ББК 54.11я73
К88

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 17.05.2017 г., протокол № 9

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета И. В. Василевский; д-р мед. наук, зав. каф. детской онкогематологии Белорусской медицинской академии последипломного образования Н. Н. Климович

Кувшинников, В. А.

К88 Микроангиопатические анемии : учебно-методическое пособие / В. А. Кувшинников, С. Г. Шенец, В. Б. Рыжко. – Минск : БГМУ, 2017. – 40 с.

ISBN 978-985-567-871-8.

Представлены наиболее часто встречающиеся микроангиопатические анемии: гемолитико-уремический синдром, или болезнь Гассера, и болезнь Мошковица, или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Изложены их эпидемиология, этиопатогенез, клинические проявления и современное лечение, профилактика рецидивов.

Предназначено для студентов 5-го курса педиатрического, лечебного факультетов, медицинского факультета иностранных учащихся, а также врачей-интернов.

УДК 616.155.194-053.2(075.8)
ББК 54.11я73

Учебное издание

Кувшинников Владимир Александрович
Шенец Светлана Григорьевна
Рыжко Владимир Борисович

МИКРОАНГИОПАТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. Н. Войтович
Корректор А. В. Лесив
Компьютерная верстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 09.11.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,3. Тираж 60 экз. Заказ 744.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-567-871-8

© Кувшинников В. А., Шенец С. Г., Рыжко В. Б., 2017
© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2017

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия. Изложенный материал рассматривается по дисциплине «Педиатрия» в рамках темы «Анемии у детей» у студентов 5-го курса педиатрического факультета (18 ч практических занятий и 2 ч лекций) и в рамках темы «Анемии» у студентов 5-го курса лечебного факультета (6 ч практических занятий и 2 ч лекций).

Общее время занятия — 12 ч.

Микроангиопатические гемолитические анемии (МАГА) — это гемолитические анемии неиммунного генеза, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов. Их причинами могут быть заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, печени, ряд инфекций, прием некоторых лекарств. Они также могут возникнуть после трансплантации органов и тканей, после тяжелых ожогов, при злокачественных опухолях, ДВС-синдроме, гигантской гемангиоме и др. Эти анемии часто сопровождаются нарушением функции почек вплоть до острой почечной недостаточности (ОПН), деятельности других органов и систем, в том числе ЦНС из-за повреждения микрососудов. В мазках периферической крови выявляются фрагментированные эритроциты (шлемовидные клетки, шизоциты), а также тромбоцитопения. Свободный гемоглобин плазмы и непрямой билирубин повышаются, гаптоглобин снижается, в моче наблюдаются гемоглобин, гемосидерин. Анемия носит гиперрегенераторный характер с ретикулоцитозом. Лечение должно быть направлено на купирование первичного патологического процесса. Своевременно диагностировать, назначить адекватное лечение, провести дифференциальную диагностику должен и педиатр, и врач-лечебник. Это необходимо для профилактики ряда тяжелых осложнений, а в ряде случаев — для сохранения жизни.

Цель занятия: научиться диагностировать микроангиопатические анемии, дифференцировать различные виды МАГА, оказывать экстренную и плановую лечебную помощь, уметь организовать диспансеризацию пациентов.

Задачи занятия. Студент должен знать:

- места гемолиза эритроцитов в организме;
- основные клинические и гематологические признаки различных видов гемолиза;
- лабораторное и клиническое подтверждение того или иного места гемолиза;
- классификацию МАГА;
- диагностику отдельных видов МАГА, дифференциальную диагностику;
- характеристику поражения различных органов и систем при МАГА;

– лечебные и профилактические мероприятия при различных видах МАГА.

Студент должен овладеть навыками:

- выявления пациентов с различными видами МАГА;
- назначения лабораторного и клинического обследования пациентов с МАГА;
- интерпретации результатов обследования;
- назначения лечения.

Студент должен уметь:

- собрать анамнез;
- составить план обследования;
- составить алгоритм диагностики;
- обосновать диагноз;
- определить метод лечения.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного освоения темы студенту необходимо повторить:

- из нормальной физиологии: функционирование системы кроветворения и утилизацию элементов крови;
- биологической химии: обмен билирубина в организме;
- пропедевтики детских болезней: анатомо-физиологические особенности кроветворения у детей разных возрастов, семиотику основных гемолитических анемий у детей;
- патологической физиологии: процесс гемолиза и его виды, особенности гемолиза при различных вариантах МАГА.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Как происходит эритропоэз и утилизация эритроцитов?
2. Как происходит обмен билирубина?
3. Клинические признаки гемолиза.
4. Место и особенности двух видов гемолиза.
5. Лабораторные и клинические признаки обоих видов гемолиза.
6. Клинические и лабораторные признаки разных видов МАГА.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. В каких костях происходит гемопоэз у детей в 3 года и 12 лет?
2. Какие виды гемолиза выделяют у детей?
3. Какие лабораторные и клинические данные подтверждают один и другой виды гемолиза?
4. Какова классификация МАГА у детей?
5. Какие нарушения определяются при гемолитико-уремическом синдроме (ГУС)?
6. Какие нарушения выявляются при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП)?
7. Что является причиной МАГА?

8. Что приводит к образованию шизоцитов при МАГА?
9. Какие лечебные мероприятия необходимо экстренно предпринять при ГУС?
10. Какие лечебные мероприятия необходимо экстренно предпринять при ТТП?
11. Каковы морфологические отличия эритроцитов при различных видах МАГА?
12. Какие показатели крови являются общими для МАГА?

МИКРОАНГИОПАТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

В патогенезе МАГА основную роль играет механическое повреждение эритроцитов при взаимодействии с поврежденным эндотелием сосудов (хроническая гипертензия, хронические заболевания почек, ГУС, ТТП (болезнь Мошковица), ДВС-синдром, гигантская гемангиома). МАГА также могут возникать в результате протезирования сердечных каналов, при маршевой гемоглобинурии, васкулитах, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печени, инфекциях и т. д. Эти состояния в различной степени могут сопровождаться синдромом внутрисосудистого гемолиза. Эта патология объясняется отложением фибриновых, тромбоцитарных или гиалиновых наслоений на стенках (эндотелии) мелких сосудов и их сужением. В результате в мазках крови выявляются фрагментированные эритроциты (шлемовидные клетки, шизоциты), а также тромбоцитопения. При этих состояниях свободный гемоглобин плазмы повышается, а гаптоглобин снижается, в моче определяется гемосидерин или гемоглобин. При этом может нарушаться функция почек, ЦНС и других органов и систем организма.

Причины гемолитических анемий, связанных с механическим повреждением оболочки эритроцитов (Ф. Ланцковский, 2000 г.):

1. Заболевания почек:
 - ГУС;
 - тромбоз почечных вен;
 - отторжение трансплантированной почки;
 - радиационный нефрит;
 - хроническая почечная недостаточность (ХПН).
2. Заболевания сердечно-сосудистой системы:
 - злокачественная гипертензия;
 - коарктация аорты;
 - поражения клапанного аппарата;
 - подострый бактериальный эндокардит аортального клапана;
 - биопротезы.

3. Заболевания печени:
 - тяжелое поражение гепатоцитов.
4. Инфекции:
 - диссеминированная герпетическая инфекция;
 - менингококковый сепсис;
 - малярия.
5. Другие причины:
 - ТТП;
 - ДВС-синдром любой этиологии;
 - тяжелые ожоги;
 - гигантская гемангиома;
 - метастазирование опухолей;
 - применение лекарств (митомидин С, циклоспорин А, цитостатики и др.).

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

В 1955 г. Gasser с соавторами описали наблюдаемое ими у детей заболевание, представляющее собой сочетание ОПН с МАГА и тромбоцитопенией, и назвали его ГУС.

В настоящее время ГУС является наиболее распространенным вариантом тромботической ангиопатии с характерной клинической картиной: неиммунной (Кумбс-отрицательной) гемолитической анемией, сочетающейся с фрагментацией эритроцитов (шизоцитов), увеличением содержания свободного гемоглобина в плазме, ретикулоцитозом и тромбоцитопенией, высоким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке и ОПН. Это сопровождается гистологическими проявлениями тромботического микроангиопатического процесса (повреждение эндотелия сосудов, усиление агрегации форменных элементов крови и тромбообразование в микрососудистом русле, особенно часто в почках).

Около 70 % ГУС описано у детей первого года жизни, начиная с месячного возраста, остальные — у детей старше 4–5 лет и единичные случаи у взрослых, преимущественно у женщин в послеродовом периоде. В детском возрасте ГУС служит одной из наиболее частых причин ОПН. У взрослых заболевание протекает тяжелее и в большинстве случаев носит хронический или рецидивирующий характер; более 50 % пациентов приобретают ХПН или необратимые изменения ЦНС, а 25 % могут умереть в острой фазе болезни.

Тяжесть ГУС обуславливают степень анемии и степень нарушения почечных функций; прогноз тем серьезнее, чем более длителен период анурии.

Этиология. ГУС — полиэтиологичный синдром, вторичный по отношению к другим заболеваниям, обычно приводящий к тяжелому повреждению эндотелия сосудов органов-мишеней. По причинам может быть разделен на инфекционные и неинфекционные формы.

Инфекционные формы:

- веротоксин-продуцирующая *E. coli*;
- *Shigella dysenteriae*;
- микроорганизмы, секретирующие нейраминидазу (*Str. pneumonia* и др.);
- ВИЧ-инфекция и др.

Неинфекционные формы:

- идиопатический ГУС;
- наследственный ГУС (аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный);

– лекарственный ГУС (циклоспорин А, такролимус, хинидин, митомицин С, блеомицин, даунорубицин, цитозин-арабинозид, циклофосфамид, карбоплатин, доксорубицин, хлорозотоцин, оральные контрацептивы, гемцитабин, тиклопидин, клопидогрел и др.);

- ГУС, ассоциированный с беременностью;
- ГУС, ассоциированный с трансплантацией органов и тканей;
- ГУС, ассоциированный с системной красной волчанкой;
- ГУС, ассоциированный с злокачественными опухолями;
- ГУС, ассоциированный со склеродермией;
- ГУС, ассоциированный с злокачественной гипертонией;
- ГУС, наслаивающийся на гломерулонефрит;
- ГУС, ассоциированный с антифосфолипидным синдромом.

В зависимости от причины развития ГУС можно выделить 3 его разновидности:

1. ГУС как следствие ДВС-синдрома на фоне инфекционного воздействия (кишечной инфекции, обусловленной *E. coli*, *S. dysenteriae*, острого респираторного вирусного заболевания). Этот вариант встречается у детей раннего возраста. Он доминирует в клинической картине, и не всегда удается выделить основное заболевание, течение которого он осложняет. При своевременном и адекватном лечении исход, как правило, благоприятный, выход в ХПН крайне редок. Эти особенности и доминирование клиники ГУС позволяют выделить его в отдельную нозологическую форму — ГУС как заболевание детей раннего возраста преимущественно инфекционного генеза.

2. ГУС как состояние, осложняющее течение основного заболевания: системного заболевания соединительной ткани, гломерулонефрита, неблагоприятного течения беременности и родов. Связан с приемом гормональных контрацептивов, обширными оперативными вмешательствами.

ми и др. Данный вариант ГУС обусловлен первичным повреждением эндотелия иммунными комплексами. Встречается у детей дошкольного и школьного возраста, и его симптоматика переплетается с симптоматикой основного заболевания. Этот вариант ГУС целесообразно рассматривать как синдром, а не как отдельное заболевание. Прогноз зависит от исхода основного заболевания.

3. Семейные формы ГУС с аутосомно-рецессивным или доминантным характером наследования.

Эпидемиология. Заболеваемость ГУС составляет приблизительно 2,1 случая на 100 000 населения в год с пиком заболеваемости у детей до 5 лет (6,1 : 100 000) и ее снижением у взрослых (0,5 : 100 000) [3]. Наибольшая предрасположенность наблюдается у народов Кавказа с серотипом HLA-B40.

Абсолютное большинство причин ГУС связано с геморрагически-диарейным синдромом, при котором наиболее частым этиологическим фактором является *E. coli*, продуцирующая шигаподобный токсин (веротоксины 1 и 2), в первую очередь ее серотип O157:H7. Выявлена параллель между заболеваемостью ГУС и сезонными колебаниями инфекции *E. coli* O157:H7, пик которой приходится на теплые месяцы года, особенно у детей раннего возраста. В развитых странах заболеваемость, обусловленная *E. coli*, колеблется от 1 до 30 случаев на 100 000 чел. Во время вспышек инфекции от 38 до 61 % инфицированных заболевают геморрагическим колитом, но лишь у 2–8 % заболевших развивается ГУС. Наиболее значимым путем передачи инфекции являются продукты питания: загрязненные фрукты и овощи, мясо, морепродукты, молочные продукты и вода. Водные вспышки были связаны с питьем нехлорированной воды и купанием в водоемах. Непастеризованный яблочный сок стал причиной нескольких вспышек. Домашние животные, особенно крупный рогатый скот, также могут привести к развитию инфекции. Однако эти микроорганизмы были выделены также у оленей, овец, коз, лошадей, собак, птиц и даже мух. Особенно опасны вспышки инфекции в детских дошкольных учреждениях. Заболеваемость ГУС, неассоциированным с диареей, не носит сезонного характера.

ГУС, неассоциированный с диарейным синдромом и шига-токсином, включает гетерогенную группу пациентов, у которых этиологическое значение кишечной инфекции было исключено. Эта форма ГУС носит спорадический или семейный характер. Заболеваемость в данном случае составляет лишь 5–10 % от всех случаев заболевания, встречается чаще у взрослых. Заболеваемость этой формой ГУС среди детей почти в 10 раз ниже, чем заболеваемость ГУС, ассоциированным с диарейным синдромом (приблизительно 2 случая в год на 1 000 000 чел.). Она возникает спорадически или в семьях. С инфекцией, вызываемой *Streptococcus*

рпneumonia, связывают 40 % случаев неассоциированного с диареей ГУС и 4,7 % всех случаев ГУС у детей США.

Патогенез. Типичной формой, встречающейся в основном у детей, является ГУС, ассоциированный с шигаподобным токсином, или ГУС, ассоциированный с диареей. Кроме *E. coli*, продуцирующей шигаподобный токсин, цитопатогенный к клеткам линии Vero (веротоксин), другим важным микроорганизмом, приводящим к развитию ГУС, является *Shigella dysenteriae*, выделяющая шига-токсин. Шигаподобный токсин может продуцироваться и другими микроорганизмами.

Повреждение эндотелиальных клеток играет центральную роль в патогенезе гемолиза, почечных поражений, тромбоцитопении и других проявлений ГУС. Идентифицировано по меньшей мере 5 агентов, способных оказывать повреждающее действие на эндотелиальные клетки при болезни Гассера: эндотоксин, нейраминидаза, эстрогенсодержащие контрацептивы, истинный цитотоксин (веротоксин), продуцируемый некоторыми штаммами кишечной палочки O157 и шигеллами 1-го типа (Григорьева–Шига). Веротоксин является шигаподобным токсином 2-го типа, который может выделяться многими энтеробактериями (шигеллами Зонне и Флекснера, протейями, сальмонеллами, клебсиеллами и др.), поэтому вероятность развития ГУС имеется у детей при многих острых кишечных инфекциях. Выделяемые при острых кишечных инфекциях энтеровирусы, коксаки, ЕСНО и аденовирусы не имеют четкой связи с ГУС.

Результаты проведенных многочисленных исследований указывают на то, что вышеуказанные токсины, изменяя адгезивные свойства и метаболизм эндотелиальных клеток, приводят к развитию воспаления лейкоцитарного типа. В результате эндотелиальные клетки теряют свою тромборезистентность, что ведет к сужению и тромбозу сосудов микроциркуляторного русла. При этом происходит активация адгезии тромбоцитов с последующим отложением фибриновых тромбов на эндотелии микрососудов. Повреждение микроциркуляторного русла при ГУС включает, помимо утолщения стенки сосудов с отеком эндотелия, накопление белков и клеточного детрита в субэндотелиальном слое, в результате чего в пораженных сосудах возникает пространство между эндотелиальными клетками и базальной мембраной, на которой они располагаются. Возникающее сужение просвета капилляров и артериол почек приводит к уменьшению фильтрующей поверхности, в результате чего снижается скорость клубочковой фильтрации и развивается ОПН. Развитие МАГА при ГУС объясняется механическим повреждением эритроцитов нитями фибрина при прохождении клеток крови через суженные и частично закупоренные микрососуды (нити фибрина «режут» эритроциты). Сопутствующее оксидантное повреждение мембран эритроцитов вследствие активации перекисного окисления липидов ухудшает их деформируемость и понижает

устойчивость к механическому повреждению, тем самым способствуя разрушению эритроцитов — гемолизу.

При ГУС в патологический процесс нередко вовлекаются и другие органы, особенно печень, мозг, сердце и легкие. Судорожный синдром, ступор, кома и другие признаки отека мозга, а также интерстициальный пульмонит (синдром дыхательных расстройств взрослого типа) объясняются как ОПН с гипертензией, так и сосудистыми изменениями, электролитными нарушениями и т. д. Характерен также геморрагический синдром (петехии, экхимозы, носовые и ЖКТ-кровотечения, гемоколит).

Подробнее многочисленные механизмы возникновения и развития ГУС представляются следующим образом. При ассоциированном с диареей ГУС в случае инфицирования штаммами, продуцирующими веротоксин, возникает повреждение сосудов слизистой оболочки кишки с развитием геморрагического колита. Высвобождающийся в кишечнике веротоксин поступает в печень, где подвергается метаболизму, и частично в кровь. Первым органом-мишенью на пути проникновения в кровоток веротоксина являются легкие с возникновением зон лейкоцитарной инфильтрации и секвестрации активированных гранулоцитов в сосудах микроциркуляторного русла, что приводит к формированию респираторного дистресс-синдрома. Повреждению других органов, в первую очередь почек, также предшествует секвестрация активированных гранулоцитов в микроциркуляторной системе и интерстиции органа. Скорее всего, вовлечение различных органов в патологический процесс при ГУС отображает различное, зависящее от возраста распределение рецепторов к веротоксину у детей и взрослых. Рецепторы шигаподобных токсинов, в большей степени глоботризилкерамид (Gb3), присутствуют в мембране эндотелиальных клеток, но больше всего их встречается у детей раннего возраста в клетках капилляров почечных клубочков. С возрастом их количество резко снижается, с этим связана особенность развития классического ГУС у детей до 3 лет. Установлено, что около 90 % детей с ГУС, ассоциированным с диареей, — ГУС-(D+) — имеют признаки инфицирования веротоксин-продуцирующей *E. coli* (VTEC). У большинства этих пациентов был обнаружен серотип O157:H7. Как было отмечено выше, этот возбудитель выделяет веротоксин 1 и 2, который называют также шигаподобным вследствие его сходства с токсинами *Shigella dysenteriae*. Веротоксин состоит из 2 субъединиц. Субъединица А ответственна за цитотоксические эффекты, тогда как субъединица В имеет высокую степень сродства к мембраносвязанным гликофинголипидам: Gb3 и глоботетразилкерамиду (Gb4), а также к галабиозилкерамиду (Ga2) и пентозилкерамиду (P1). Субъединица А подавляет биосинтез белка в клетке путем инактивации рибосомальных субъединиц. Выявлен и другой механизм воздействия на эндотелиальные клетки веротоксина. Оказалось, что воз-

действие веротоксина приводит к повышению уровня информационной РНК и белковой экспрессии хемокинов, в частности ИЛ-8, моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) и молекул клеточной адгезии, а этим процессам предшествует активация NF-κB. Эти токсины повышают активность 25-го и 26-го генов, которые кодируют хемокины и цитокины, молекулы клеточной адгезии, повышая тем самым связывание воспалительных клеток (лейкоцитов) с эндотелием. Установлено, что продукт жизнедеятельности этих бактерий — липополисахарид — является синергистом с веротоксином. Они совместно инициируют воспалительную реакцию в органе-мишени, способствуя продукции медиаторов воспаления — фактора некроза опухоли (TNF-альфа) и интерлейкинов. Фактором, определяющим подверженность эндотелиальных клеток воздействию веротоксина, является наличие на их поверхности рецепторов, обладающих высокой степенью сродства к токсину. Клетки не чувствительны к его воздействию до тех пор, пока ограничена экспрессия ими Gb3-рецептора для веротоксина. Активно делящиеся клетки эндотелия более чувствительны, чем медленно делящиеся, поскольку экспрессия Gb3-рецептора происходит на ранней S-фазе клеточного цикла. Vero-клетки, имеющие Gb3-рецепторы, на протяжении клеточного цикла могут изменять свою восприимчивость к веротоксину в 10 раз. При сравнении клеток эндотелия человека из различных тканей установлено, что эндотелиальные клетки почек в 1000 раз чувствительнее к веротоксину, чем клетки эндотелия пупочной вены. Более того, экспрессия Gb3 у них в 50 раз выше. Веротоксин связывается в почках пропорционально количеству имеющегося Gb3. Веротоксин 1 связывается с эндотелием сосудов почечных клубочков у детей, но не у взрослых [2]. Кроме того, при ГУС-(D+) повреждаются мезангиальные клетки, также выделяющие большое количество Gb3. Веротоксин накапливается в мезангии, происходит мезангиолизис с некрозом клеток и своеобразным «разжижением» мезангиального матрикса. Главным воздействием вырабатывающихся в повышенном количестве цитокинов является стимулирование тромбообразования и адгезии нейтрофилов на стенках сосудов с последующим высвобождением из них активных форм кислорода. Это, в свою очередь, активирует полиморфноядерные лейкоциты с высвобождением лизосомальных ферментов, в частности, эластазы. При высоком числе полиморфноядерных лейкоцитов возрастает концентрация эластазы и альфа-1-антитрипсина. Немаловажное значение при ГУС, вероятно, имеет гиповитаминоз E. Его дефицит описан как ГУС-подобный синдром.

У детей, больных ГУС на фоне диареи, были обнаружены признаки нарушения свертывания крови. С одной стороны, было обнаружено усиление фибринолиза, а с другой — повышение уровня ингибитора активатора плазминогена, что указывает на выраженное ингибирование фибри-

нолиза. Это говорит о сложности патогенеза заболевания, а возможно, связано с его стадийностью.

ГУС, несвязанный с диареей, спорадический или атипичный, чаще встречается у детей старшего возраста и взрослых. Заболевание, предшествующее ГУС, не сопровождается диарейным продромом и, как правило, проявляется в виде инфекции респираторного тракта. Эта разновидность ГУС не связана с сезонным фактором, часто сочетается с тяжелой артериальной гипертензией, кардиомиопатией и судорогами, характеризуется рецидивирующим течением и в большинстве случаев заканчивается ХПН, а в 25 % случаев — летальным исходом [2].

При ГУС, обусловленном *Streptococcus pneumoniae*, нейрамидаза, секретируемая возбудителем, удаляет остатки сиаловых кислот с поверхности эритроцитов, тромбоцитов и клеток эндотелия клубочков почек, обнажая Т-криптантген Thomsen–Friedenreich. Наличие в циркулирующей крови IgM к этому антигену на тромбоцитах и эндотелиальных клетках обуславливает агглютинацию, агрегацию тромбоцитов, которая, в свою очередь, ведет к гемолизу, тромбоцитопении, внутрисосудистому тромбообразованию и дальнейшему усилению сосудистых повреждений. Заболевание обычно протекает тяжело и сопровождается респираторным дистресс-синдромом, неврологическими нарушениями и комой, смертность достигает 50 %.

У взрослых предрасполагающими к развитию ГУС состояниями следует считать беременность, системные заболевания, семейный анамнез, злокачественную гипертензию, ВИЧ-инфекцию, злокачественные заболевания и терапию противоопухолевыми препаратами. Эти состояния являются причиной более 50 % случаев ГУС у взрослых.

Разновидность ГУС, сочетающегося с беременностью, обычно рассматривается как осложнение беременности (преэклампсия, эклампсия, инфицированный выкидыш) и во многих случаях полностью излечивается после родоразрешения. Послеродовый ГУС, обусловленный осложнениями в родах и послеродовом периоде (отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, послеродовый сепсис), часто ассоциируется с тяжелым поражением почек, вплоть до развития кортикального некроза, с выраженной артериальной гипертензией и имеет неблагоприятный прогноз.

ГУС, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, считается одним из наиболее частых форм МАГА у взрослых. Его исход непосредственно зависит от течения основного заболевания и при развернутой картине СПИД имеет неблагоприятный прогноз. Так же можно охарактеризовать ГУС, встречающийся при злокачественных опухолях и лечении противоопухолевыми препаратами.

Установлено, что ГУС может рецидивировать после трансплантации почки (в 23 % случаев), причем при родственном донорстве риск рецидивов возрастает до 30 %, но после лечения циклоспорином А риск рецидивов после трансплантации снижается.

Редкие формы ГУС, несвязанные с ОКИ, — это аутосомно-рецессивная и аутосомно-доминантная. Предполагается, что эти формы могут быть обусловлены врожденным дефектом системы комплемента, врожденной коллагеновой гломерулопатией (тип III), дефектом антитромбина III, нарушением обмена простаглицина и врожденной аномалией метаболизма витамина В12 с метилмалоновой ацидурией и гомоцистинурией. У пациентов с наследственным ГУС был идентифицирован ген 1-й хромосомы, обозначенный как фактор Н.

Таким образом, ГУС, несвязанный с диареей, представляет собой подгруппу, отличающуюся от типичного ГУС по эпидемиологическим, клиническим, гистопатологическим характеристикам и прогнозу, сопряженному с высокой летальностью. В целом исход при этой форме ГУС хуже. До 50 % случаев протекает с развитием терминальной почечной недостаточности или необратимого повреждения головного мозга, а смертность в острой фазе заболевания может достигать 25 % случаев. Генетические исследования показали, что семейная форма ГУС связана с нарушениями в системе регуляторных белков комплемента. Аналогичные генетические нарушения были обнаружены при спорадических, идиопатических формах, а также при развитии ГУС на фоне беременности и в послеродовом периоде, при ГУС, индуцированном тиклопедином, и постинфекционном ГУС.

Специфичность и сложность механизмов патогенеза ГУС, сочетающих клеточное повреждение с выраженными микроциркуляторными, коагуляционными и гуморальными расстройствами, объясняют частое развитие синдрома полиорганной дисфункции, что, в свою очередь, создает ряд проблем в лечении таких пациентов и во многом предопределяет исход заболевания.

Гемолиз, связанный с массовым разрушением эритроцитов в суженном капиллярном русле, приводит к высвобождению из эритроцитов тромбопластических веществ, которые усиливают проявления ДВС-синдрома. От масштаба его распространенности зависит степень поражения почек. Развивается пятнистый некроз коркового слоя почек, достигающий иногда степени двустороннего кортикального некроза с клиникой ОПН.

Классификация ГУС представлена в табл. 1.

Клинические формы и причины развития гемолитико-уремического синдрома

Клинические формы	Причины
ГУС, ассоциированный с диареей	<i>E. coli</i> , <i>Shigella dysenteriae</i>
ГУС, неассоциированный с диареей, спорадический	Бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i>), вирусы (ВИЧ), лекарственные препараты, беременность, послеродовый ГУС, системные заболевания (волчанка, склеродермия, антифосфолипидный синдром), идиопатический ГУС
Семейный, генетический ГУС	Фактор H, MCP, фактор 1

Клиническая картина. В течении синдрома выделяют 3 периода: продромальный, период разгара и восстановительный период.

Продромальный период заболевания обычно продолжается 2–7 дней и чаще всего проявляется диареей и рвотой. Реже развитию ГУС предшествует инфекция верхних или нижних дыхательных путей, чаще вирусной этиологии. К ним присоединяются неврологические расстройства, недостаточность периферического кровотока и обменные нарушения. Отмечается бледность кожи и слизистых, склеры нередко инъецированы, появляется пастозность век, губ. В конце продромального периода возникает олигоанурия.

Период разгара характеризуется тремя ведущими синдромами: гемолитической анемией, ДВС-синдромом с тромбоцитопенией и ОПН. У многих пациентов быстро прогрессирует анурия с распространенными отеками (у ряда пациентов отеки могут отсутствовать из-за значительной потери жидкости со стулом и перспирации), азотемия, токсическая энцефалопатия, отек легких, артериальная гипертензия. У тяжелобольных могут отмечаться упорные судороги, кома, легочная недостаточность или признаки миокардита, сердечной недостаточности.

Неврологические нарушения разнообразны и выявляются у половины пациентов. Беспокойство сменяется вялостью, возможно развитие комы. Мышечные подергивания, судороги и гипорефлексия указывают на необходимость экстренного применения диализа до появления более серьезных признаков поражения ЦНС при ГУС. У части пациентов выявляются менингеальные симптомы: положительный симптом Кернига и ригидность затылочных мышц. Давление спинномозговой жидкости может быть повышено, содержание белка — несколько увеличено, но отсутствие плеоцитоза и нормальное содержание сахара в ликворе помогают дифференцировать ГУС с менингитом. Эти нарушения функции ЦНС объясняются как уремической интоксикацией, так и рассеянным капиллярным тромбозом сосудов мозга либо вызываются сопутствующим вирусом.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются тахикардией, приглушенностью тонов сердца, систолическим шумом,

нарушениями ритма. Степень поражения миокарда соответствует выраженности гиперкалиемии. Артериальное давление повышается, стойкая артериальная гипертензия является неблагоприятным прогностическим признаком и косвенно указывает на тяжелый необратимый некроз коркового слоя почек. Артериальная гипертензия и гиперкалиемия, как правило, приводят к сердечной недостаточности. При раннем применении диализа перикардит встречается редко.

Соответственно тяжести метаболических расстройств и ацидоза появляется одышка. Над легкими выслушивается жесткое дыхание, реже — мелкопузырчатые хрипы. Если начало синдрома протекало на фоне ОРВИ, то обычно диагностируется пневмония. Нередким осложнением гипергидратации является отек легких с характерной клинической картиной: затемнение прикорневой зоны в виде силуэта бабочки со свободной от затемнения периферической зоной.

Олигоанурия частично компенсируется деятельностью ЖКТ и потовых желез. В просвет кишечника может выделяться до 1,5–2 г мочевины в сутки. Азотемия и электролитные нарушения усиливают симптомы гастроэнтерита. Может развиваться парез кишечника. Однако это осложнение чаще встречается в полиурическую фазу и связано с гипокалиемией. У большинства пациентов отмечается гепатоспленомегалия.

При адекватной патогенетической терапии олигоанурическая стадия переходит в полиурическую, которая не менее опасна, так как организм пациента катастрофически теряет воду и электролиты.

Тяжесть и длительность полиурической фазы зависит от глубины поражения гломерул и темпа регенерации клеток канальцевого эпителия. Длительность полиурической фазы — 3–4 недели. Уже в конце 1-й недели полиурической стадии исчезает гиперазотемия и восстанавливается водно-электролитный баланс.

Лабораторные данные, диагностика. Данные клинического анализа крови зависят от периода заболевания и компенсаторных возможностей организма. В период разгара заболевания в общем анализе крови у детей наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево вплоть до миелоцитов и бластных клеток. Но иногда наблюдается лейкопения и эозинофилия. Показатели СОЭ могут быть в пределах нормы. Количество тромбоцитов крови всегда снижено, степень тромбоцитопении совпадает с остротой гемолитического криза (в среднем около $100 \cdot 10^9/\text{л}$). Анемия может быть значительной, чаще нормохромной, гиперрегенераторной, с выраженным анизоцитозом, наряду со значительным снижением гематокрита (до 10–15 %). Содержание гемоглобина всегда становится ниже 100 г/л, эритроцитов — менее $2,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$. Важное диагностическое значение имеет обнаружение в мазке крови фрагментированных эритроцитов — шизоцитов (более 1 % эритроцитов).

Гемолитический характер анемии подтверждается повышением общего билирубина сыворотки крови (за счет непрямого билирубина), снижением содержания гаптоглобина, значительным повышением уровня свободного гемоглобина в плазме. В ряде случаев (обычно у детей старше 2 лет), когда поражение почек еще имеет обратимый характер и не проявилось олигоанурией, выявляется гемоглобинурия. Уровень мочевины в крови обычно выше нормы и составляет в среднем 30–40 ммоль/л, креатинина — 0,3–0,5 ммоль/л. Скорость прироста уровня мочевины крови зависит от интенсивности катаболических процессов. Чаще суточный прирост мочевины колеблется в пределах 4,9–9,9 ммоль/л, а креатинина — 0,88–0,132 ммоль/л. Прирост мочевины свыше 6,6 ммоль/л является показанием к экстракорпоральной детоксикации. Нередко наблюдается гипоальбуминемия (30–17 г/л). Гипоальбуминемия ниже 25 г/л является неблагоприятным прогностическим признаком у детей раннего возраста с ГУС на фоне кишечной инфекции.

Нарушения водно-электролитного обмена проявляются повышением в крови концентрации внутриклеточных электролитов (калий, магний, фосфаты) и снижением концентрации внеклеточных электролитов (натрий и хлор), которые обычно соответствуют тяжести дегидратации в результате рвоты и диареи.

Гемокоагуляционные изменения зависят от фазы ДВС-синдрома. Гиперкоагуляция сопровождается уменьшением времени свертывания венозной крови, времени рекальцификации, увеличением степени тромботеста, нормальным или несколько увеличенным уровнем факторов протромбинового комплекса. В крови и моче определяются продукты деградации фибрина, антикоагулянтная и фибринолитическая активность крови компенсаторно увеличивается. В фазу гипокоагуляции, которая обычно наблюдается в терминальный период заболевания, вследствие потребления факторов свертывания отмечаются увеличение времени свертывания, времени рекальцификации, уменьшение степени тромботеста, снижение факторов, принимающих участие в образовании активного кровяного тромбoplastина, факторов протромбинового комплекса и уровня фибриногена. Обычно эти изменения сопровождаются обширными кровоизлияниями на местах инъекций и тяжелыми кровотечениями из респираторного или желудочно-кишечного тракта.

Изменения в моче не имеют специфичности, но на пике олигоанурии плотность мочи снижена и не превышает 1010 г/л, выявляется умеренная лейкоцитурия, макро- или микрогематурия и цилиндрурия. На фоне гемоглобинурии моча приобретает темно-коричневый и даже черный цвет. Характерным для ГУС является обнаружение в моче фибриновых комков. Рыхлый слизистый комок величиной от кукурузного зерна до лесного ореха белого или слегка розоватого цвета, плавающий в моче,

имеет большое диагностическое значение, поскольку указывает на процесс внутрисосудистого свертывания с отложением фибрина на эндотелии капилляров клубочков почек.

В кале нередко выявляются патогенные штаммы кишечной палочки O157:H7.

Жизнеугрожаемые явления в виде помрачения сознания, судорог, нарушения дыхания, сердечной деятельности возникают в поздней стадии заболевания на фоне и в результате тяжелой интоксикации и гипергидратации, обусловленной поздним установлением диагноза и излишним усердием в проведении инфузионной терапии у детей без диуреза.

Дифференциальная диагностика — см. раздел «Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура».

Лечение. Лечение детей, больных ГУС, ассоциированным с диареей, имеет свои особенности. В случаях, когда причиной заболевания была *E. coli*, продуцирующая шигаподобный токсин, лечение ограничивается поддерживающей терапией, но при наличии септических осложнений антибиотики показаны. Если же заболевание возникло на фоне инфицирования *Shigella dysenteriae*, то проводится поддерживающая терапия + антибиотики. Поддерживающая терапия направлена на сохранение гематокрита в приемлемых пределах, нормализацию содержания электролитов в сыворотке крови и поддержание водного баланса, а также на борьбу с гипертензией и судорогами. Раннее проведение диализа или перитонеального диализа для коррекции биохимических показателей сыворотки и восстановления объема крови снижает смертность тяжелобольных детей этой группы до 1–4 %. Считается, что неблагоприятный прогноз исхода заболевания увеличивается при анурии свыше 7 сут, олигурии больше 14 сут, гипертензии и лихорадке. Осуществляется ежедневный контроль за гематокритом и числом тромбоцитов. Если гематокрит меньше 20 %, пациенту переливают эритроцитарную массу. Переливание тромбомассы производят, если уровень тромбоцитов ниже $20 \cdot 10^9/\text{л}$ или при клинических признаках кровотечения. Проведение плазмафереза при этих формах ГУС считается нецелесообразным. Результаты многоцентрового исследования показали неэффективность применения плазмы, внутривенного введения IgG, фибринолитиков, антитромбоцитарных препаратов, кортикостероидов и антиоксидантов в острой фазе заболевания. В то же время раннее ограничение белка в рационе питания и использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента оказывает благоприятный эффект на отдаленные почечные исходы. Длительное применение этого подхода приводило к нормализации артериального давления, снижению протеинурии и улучшению показателей клубочковой фильтрации.

У детей с терминальной почечной недостаточностью пересадка почки считается эффективным и безопасным методом лечения.

Следует подчеркнуть, что ГУС, ассоциированный с диареей (шиггитоксикозом), не относится к доброкачественным заболеваниям: 70 % пациентов нуждаются в переливании эритроцитарной массы, 50 % — в проведении диализа, а у 25 % выявляется поражение нервной системы, включая инсульт, судороги и кому. Несмотря на то, что в результате широкого применения диализа смертность среди младенцев и детей раннего возраста в развитых странах снизилась, от 3 до 5 % пациентов умирают в острой фазе этой формы ГУС. Результаты долгосрочных исходов после ГУС, ассоциированного с шиггитоксикозом, у 3476 пациентов, за которыми наблюдали свыше 4 лет после эпизода ГУС, показали, что 12 % пациентов умерли или у них развилась терминальная почечная недостаточность, а у 25 % пациентов показатель клубочковой фильтрации был ниже 80 мл/мин на 1,73 м². Степень тяжести острого процесса, особенно поражение ЦНС и необходимость в проведении диализа на начальных этапах заболевания, служила предиктором менее благоприятного долгосрочного прогноза. ГУС, ассоциированный с шиггитоксикозом, практически всегда осложняется бактериемией и септическим шоком, системным внутрисосудистым свертыванием крови и кортикальным некрозом и сопровождается высоким показателем смертности (приблизительно 30 %).

В лечении ГУС, неассоциированного с диареей, разработаны другие подходы. Лечебные подходы к различным по происхождению вариантам ГУС приведены в табл. 2.

Таблица 2

Лечебные подходы к различным вариантам гемолитико-уремического синдрома

Варианты ГУС	Причины	Лечебные подходы
Спорадический	Бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	Антибиотики, плазму не применяют
	Вирусы (ВИЧ)	Плазма
	Лекарства	Отмена препарата, плазма
	Беременность	Родоразрешение, плазма
	Послеродовый период	Плазма
	Волчанка	Стероиды, плазма
	Склеродермия	Контроль артериального давления
	Антифосфолипидный синдром	Антикоагулянты
	Идиопатические	Плазма
Семейный	Генетические (фактор H, MCP, Фактор 1)	Плазма

Несмотря на то, что прогноз при ГУС, неассоциированном с диареей, неблагоприятный, после внедрения процедур с использованием плазмы смертность снизилась с 50 до 25 %. Предполагается, что плазмозамена более эффективна по сравнению с переливанием плазмы, так как из

кровотока с плазмой удаляются токсические вещества. Однако это мнение разделяется не всеми. Но в ситуациях, когда количество плазмы, которое можно ввести путем инфузии, ограничено из-за тяжелой почечной или сердечной недостаточности, плазмообмен следует считать методом выбора. Применение плазмы следует начинать как можно раньше, не позднее 24 часов с момента обращения пациента, поскольку более позднее начало лечения снижает его эффективность. Обычно в ходе 1 сеанса проводится обменное переливание 1 единицы плазмы (40 мл/кг). Лечение можно интенсифицировать, увеличив объем обмениваемой плазмы. Обменное переливание, проводимое 2 раза в сутки в дозе одной единицы плазмы, считается оптимальным для этой группы пациентов. Что касается инфузии плазмы, рекомендуемая доза составляет 30–40 мл/кг в первые сутки и 10–20 мл/кг в сутки в последующем. Ежедневное переливание плазмы следует продолжать по крайней мере еще двое суток после достижения полной ремиссии. Инфузии плазмы и плазмообмен применяли у пациентов с ГУС и мутациями HFI с целью обеспечения пациентов нормальным HFI. У некоторых пациентов это лечение не давало никакого эффекта, следовал летальный исход или развитие терминальной почечной недостаточности. У других пациентов заболевание приобретало хроническую форму или требовались еженедельные инфузии плазмы для повышения показателей HFI до уровня, достаточного для сохранения ремиссии. J. D. Stratton с соавторами удалось получить стойкую ремиссию у пациента с мутацией HFI и острым эпизодом ГУС, потребовавшим проведения гемодиализа. Через 3 месяца еженедельного проведения плазмообмена в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулина у пациента произошло восстановление функции почек, диализ прекратили и переливания плазмы отменили. Через 1 год после отмены переливаний плазмы у пациента отсутствовали признаки заболевания и он не нуждался в диализе.

Применение плазмы противопоказано пациентам с ГУС, вызванным стрептококком, поскольку плазма взрослого человека содержит антитела, способные утяжелить течение болезни, против антигена Thomsen–Friedenreich.

У пациентов с многочисленными тромбозами сосудов микроциркуляторного русла почек (по данным нефробиопсии), рефрактерной гипертензией или признаками гипертензивной энцефалопатии, когда традиционные методы лечения, включая применение плазмы, оказались неэффективными и персистировали тяжелая тромбоцитопения и гемолитическая анемия, в ряде случаев положительная динамика была отмечена после выполнения двусторонней нефрэктомии. Попытки применения других видов лечения, включая назначение антитромбоцитарных препаратов, про-

стациклина, гепарина или фибринолитиков, стероидов и внутривенное введение иммуноглобулинов, у таких пациентов не увенчались успехом.

В случаях, когда ГУС развивается в ответ на применение циклоспорина или такролимуса, данные препараты должны быть отменены. У некоторых пациентов обнадеживающие результаты были получены при использовании сиролимуса.

Терминальная почечная недостаточность развивается в 50 % (при спорадических формах) ГУС, неассоциированных с диареей. В отличие от ГУС, ассоциированного с диареей, при ГУС, неассоциированном с диареей, пересадка почки не всегда является приемлемым вариантом. Так, приблизительно у 50 % пациентов, подвергшихся пересадке почки, наблюдался рецидив заболевания в трансплантате [1]. Рецидивы возникают в среднем через 30 сут после трансплантации (в интервале от 0 сут до 16 лет). Эффективного лечения рецидивов не существует. Нарушение функции трансплантата возникает более чем у 90 % пациентов, перенесших рецидив, несмотря на инфузии и обменные переливания плазмы, применение высоких доз преднизолона или отмену циклоспорина. Пациентам, потерявшим первый почечный трансплантат, повторная трансплантация не показана. При выполнении трансплантации почки при ГУС, неассоциированном с диареей, следует также избегать забора органов от родственных доноров, поскольку процедура забора может послужить фактором риска провокации развития заболевания у самих доноров. Данные генетических исследований позволяют точно прогнозировать риск рецидива. У пациентов с мутациями HFI показатель рецидивов колеблется от 30 до 100 % и значительно выше, чем у пациентов без мутации HFI. Ввиду того, что HFI относится к плазменным белкам, профисточником которых является печень, пересадка почки не устраняет генетический дефект по HFI. Прогноз трансплантации почки благоприятен у пациентов с мутациями MCR. Поскольку MCR — это мембранный белок, экспрессия которого в почечной ткани значительно выражена, трансплантация почки должна способствовать исправлению локальной дисфункции MCR.

Профилактика. В настоящее время профилактика остается основным подходом к снижению заболеваемости и смертности, связанной с инфекцией *E. coli*, выделяющей шигаподобный токсин. Осуществляется многоплановый подход, включающий снижение носительства данного штамма среди домашнего скота, а также тщательную профилактику заражения продуктов питания и напитков, особенно в детских коллективах.

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (БОЛЕЗНЬ МОШКОВИЦА)

В 1924 г. Мошковиц сделал сообщение 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. С 1947 г. в медицинскую практику вошел термин «тромботическая тромбоцитопеническая пурпура», или болезнь Мошковица, использующийся и в настоящее время.

Эпидемиология. Частота возникновения ТТП в США — 4–11 случаев в год на 1 млн жителей. Соотношение идиопатической и вторичной формы ТТП в структуре приобретенной ТТП в Регистре Японии — 51 и 49 %. Болезнь встречается в любом возрасте, ею чаще болеют женщины.

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

В 1982 г. в плазме пациентов с рецидивирующей ТТП были обнаружены необычно большие мультимеры фактора фон Виллебранда. По размеру они были подобны тем, которые секретируются мегакариоцитами и эндотелиальными клетками, а содержатся в α -гранулах тромбоцитов и тельцах Weibel–Palade эндотелиальных клеток. 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. Позже было установлено, что у больных ТТП есть дефицит металлопротеазы, уменьшающей размеры мультимеров фактора фон Виллебранда посредством их расщепления. Впоследствии металлопротеаза была очищена и идентифицирована как ADAMTS-13 (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombo Spondin type 1 motif). В 1998 г. у взрослых пациентов с приобретенной ТТП были обнаружены аутоантитела класса IgG, ингибирующие активность металлопротеазы. Описаны единичные случаи выявления антител к ADAMTS-13 класса IgA/IgM. При наследственной ТТП дефицит ADAMTS-13 вызван мутацией гена ADAMTS-13; известно более 80 мутаций.

Снижение активности ADAMTS-13 выявлено при ДВС-синдроме, циррозе печени, уремии, острых воспалительных заболеваниях, в послеоперационном периоде, гепарин-индуцированной тромбоцитопении 2-го типа. Но во всех перечисленных случаях уровень активности ADAMTS-13 $> 10\%$

(в зависимости от метода оценки норма составляет 50–178 %). Величина этого показателя < 5 % специфична для ТТП, у большинства пациентов с тяжелым дефицитом ADAMTS-13 (< 5 %) определяются антитела к ADAMTS-13. В то же время активность ADAMTS-13 ≥ 5 % не исключает ТТП.

Классификация. Классификация ТТП представлена следующим образом:

1. Наследственная, семейная ТТП (синдром Upshaw–Schulman).
2. Приобретенная ТТП:
 - 2.1. идиопатическая ТТП;
 - 2.2. вторичная ТТП:
 - 2.2.1. ТТП, связанная с беременностью;
 - 2.2.2. ТТП, сопряженная с аутоиммунными заболеваниями;
 - 2.2.3. ТТП, развивающаяся после приема лекарств:
 - 2.2.3.1. из-за токсичности лекарств (тиклопидин, клопидогрел, хинин);
 - 2.2.3.2. дозозависимая ТТП — на фоне цитостатиков (митомицин, гемцитабин, циклофосфан); на фоне ингибиторов кальциневрина (циклоспорин А, такролимус);
 - 2.2.4. ТТП на фоне инфекции:
 - 2.2.4.1. ТТП, ассоциированная с *E. coli* O157:H7;
 - 2.2.4.2. ТТП на фоне сепсиса;
 - 2.2.4.3. ВИЧ-ассоциированная ТТП;
 - 2.2.5. ТТП после трансплантации органов и тканей;
 - 2.2.6. ТТП при онкологических заболеваниях.

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

1) тромбоцитопения, часто тяжелая ($< 30 \cdot 10^9/\text{л}$), у большинства пациентов [20]; геморрагический синдром (геморрагии на коже (петехии), носовые, десневые и реже желудочно-кишечные кровотечения, меноррагии, субарахноидальные кровоизлияния, обильное кровохарканье);

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

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

4) поражение почек (96–41 % случаев): микрогематурия (наиболее характерна), протеинурия (наиболее характерна), повышение креатинина (около половины пациентов), цилиндрурия, ОПН (менее характерна), нефротический синдром (очень редко);

5) лихорадка (24–59 % случаев) — чаще неправильной формы, нехарактерна очень высокая температура с ознобами.

При ТТП у части пациентов (12–43 %) возникает абдоминальный синдром (сильные боли в животе, тошнота, рвота), обусловленный абдоминальной ишемией.

До недавнего времени поражение сердца не считалось типичным для ТТП. 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 % пациентов с ТТП. Диагноз инфаркт миокарда у пациентов с идиопатической ТТП, установленный по данным ЭКГ и увеличению уровня тропонина I (> 1 нг/мл), зафиксирован в 40,6 % случаев через 2–11 дней после постановки диагноза ТТП и начала терапии плазмозаменой; характеризуется высокой летальностью (46 %). У пациентов с острой ТТП развивается «молчащий» инфаркт миокарда, лишь 57 % пациентов ТТП с инфарктом миокарда имеют симптомы типичной миокардиальной ишемии.

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.

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

При осмотре пациента могут выявляться: бледность кожи и слизистых, пурпура, желтуха, увеличение печени и селезенки (20 % случаев), артериальная гипертензия (редко).

Лабораторные и инструментальные исследования. Помимо гемолиза с шизоцитами, тромбоцитопении и изменений в анализах мочи наблюдается нормальное или незначительно увеличенное количество лейкоцитов. Протромбиновое время и активированное парциальное тромбопластиновое время обычно нормальные или незначительно увеличены. На поздних стадиях может присоединяться ДВС-синдром.

Количество шизоцитов при ТТП в среднем составляет 8,35 % от общего количества эритроцитов 1–18,4 % (норма — 0–0,27 %). В течение первых двух дней заболевания в крови больных ТТП шизоцитоза может не быть. Достаточным аргументом в пользу ТТП является доля шизоцитов, значительно превышающая 1 % от общего количества эритроцитов.

Выраженный дефицит ADAMTS-13 (< 5 %) характерен как для наследственной ТТП, так и для большинства пациентов с идиопатической ТТП (80 % случаев). Кроме того, у части пациентов с идиопатической ТТП с тяжелым дефицитом ADAMTS-13 (< 5 %) определяются антитела к ADAMTS-13. Для большинства случаев вторичной ТТП тяжелый дефицит ADAMTS-13 (< 5 %) не характерен.

Для диагностики сердечной ишемии у всех пациентов с ТТП предлагается проводить скрининг и мониторинг сердечных ферментов (тропонин I или тропонин T). При повышенном уровне тропонина пациенту требуется ЭКГ и кардиомониторирование.

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

Диагностика. С целью раннего выявления пациентов с ТТП в практику были введены первичные диагностические критерии, сочетание которых, при условии отсутствия других клинически установленных причин заболевания, считается достаточным основанием для диагноза ТТП.

Диагностическая диада ТТП:

1) тромбоцитопения;

2) микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия.

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

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

Снижение частоты развития трех ранее перечисленных элементов пентады, отмечаемое в последние годы, является результатом пересмотра признаков, необходимых для обоснования диагноза ТТП: ускорилась диа-

гностика, сократился период от возникновения заболевания до начала терапии. О влиянии оперативности диагностики и, как следствие, быстром начале лечения на предотвращение «разворачивания» пентады свидетельствуют результаты исторического анализа клиники заболевания. Раннее начало терапии препятствует поражению так называемых органов-мишеней, которые «страдают» из-за отсутствия лечения в первые часы заболевания.

Для того, чтобы не пропустить диагноз ТТП, пользуются двумя правилами:

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

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

Геморрагический синдром при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре сходен с таковым при ТТП, так как в обоих случаях он 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 (шизоцитов) в мазке крови врачи-лаборанты, как правило, не описывают; в-третьих, в качестве причины микрогематурии может рассматриваться тромбоцитопения; в-четвертых, внезапно развившееся поражение ЦНС может расцениваться как кровоизлияние в головной мозг. Проводимая терапия глюкокортикостероидами в такой ситуации, как правило, неэффективна.

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

В литературе описаны 28 различных критериев диагноза посттрансплантационной тромботической микроангиопатии. С целью унификации диагностики в 2007 г. международной рабочей группой, созданной по инициативе EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) и European LeukemiaNet были разработаны диагностические критерии тромботической микроангиопатии, ассоциированной с транспланти-

ей гемопоэтических стволовых клеток. Диагноз должен ставиться при наличии всех следующих критериев: количество шизоцитов в крови $> 4 \%$; впервые выявленная, продолжительная или прогрессирующая тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$ 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.

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

Мегалобластная анемия. При первом обследовании пациента с мегалобластной анемией может выявляться анемия с признаками гемолиза и шизоцитами, тромбоцитопения, увеличение активности ЛДГ, уровня билирубина, ментальные нарушения. При этой анемии редко бывает геморрагический синдром. Для нее характерны панцитопения, макроцитоз и гиперхромия эритроцитов. Диагностика мегалобластной анемии: определение содержания витамина B_{12} и фолиевой кислоты, метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сыворотке или обнаружение мегалобластного кроветворения в миелограмме. Но нельзя забывать о том, что при ТТП тоже могут быть признаки дефицита фолиевой кислоты, вызванные гемолизом.

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

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Болезнь проявляется тромбоцитопенией, внутрисосудистым гемолизом и тромбозами. При пароксизмальной ночной гемоглобинурии шизоцитов нет, анемия и тромбоцитопения обычно сочетаются с лейкопенией. Гистологическое исследование костного мозга, как правило, выявляет снижение клеточности. Диагноз 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 аспергиллез), риккетсией (пятнистая лихорадка Скалистых гор), может проявляться тромбоцитопенией (особенно при возникновении ДВС-синдрома), в том числе с геморрагическим синдромом, гемолизом, с наличием шизоцитов 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 ЦНС и почек. В первую очередь это касается системной красной волчанки. Для нее характерны Кумбс-позитивная гемолитическая анемия, LE-клетки, антинуклеарные антитела. При диффузных болезнях соединительной ткани может возникать и вторичная ТТП.

ДВС-синдром. При нем могут быть выраженная тромбоцитопения, гемолиз с наличием шизоцитов, полиорганная недостаточность. Дифференциальная диагностика проводится на основании данных коагулограммы: увеличение протромбинового времени, активированного парциального тромбопластинового времени 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, тяжелым сосудистым поражением. Клинические проявления следующие: тяжелая гипертензия (артериальное давление $\geq 200/140$ мм рт. ст.), энцефалопатия, застойная сердечная недостаточность, ОПН, отек диска зрительного нерва. Злокачественная артериальная гипертензия может осложняться МАГА и тромбоцитопенией. Наличие у таких пациентов четырех элементов пентады ТТП (МАГА, тромбоцитопения, неврологические нарушения, поражение почек) осложняет диагностику. Тромботическая микроангиопатия может возникнуть и при более низком артериальном давлении, и без отека диска зрительного нерва. После нормализации артериального давления происходит восстановление тромбоцитов и прекращение гемолиза. Частота возникновения — 1 % пациентов с гипертензией.

Катастрофический антифосфолипидный синдром. Впервые его выделил R. A. Asherson (ЮАР, 1992 г.). Ряд авторов предлагает рассматривать данный синдром как тромботическую микроангиопатию с антифосфолипидными антителами. Диагностические критерии синдрома: вовлечение, по крайней мере, трех органов/систем/тканей; манифестация одномоментно или в течение недели; гистологическое выявление окклюзии мелких сосудов как минимум в одном органе/ткани; лабораторное подтверждение наличия антифосфолипидных антител. Для него характерны поражение почек (78 %), сердца (66 %), легких (56 %), ЦНС (50 %), кожи (50 %), тромботические манифестации, включающие эмболию легочной артерии и глубокий венозный тромбоз, ДВС-синдром (25 %). Микроваскулярная манифестация: почечная тромботическая микроангиопатия, респираторный дистресс-синдром, церебральные микротромбы и микроинфаркты, микротромбы в миокарде. Летальность очень высока — 48 %.

В то же время, плазмозаменная терапия эффективна у 73 % пациентов. Плазмозамена при возникновении тромботической микроангиопатии при катастрофическом антифосфолипидном синдроме является терапией первой линии. Такой синдром, протекающий без тромбозов крупных сосудов, практически неотличим от ТТП. Частота возникновения — 1 % пациентов с антифосфолипидным синдромом.

Лечение. ТТП характеризуется крайне агрессивным течением и требует начала терапии уже в первые часы возникновения. При отсутствии адекватного оперативно назначенного лечения показатель летальности приближался к 90–100 %. Но введение в арсенал лечения инфузий плазмы и плазмозамены позволило изменить ситуацию к лучшему. Трансформация подходов к лечению ТТП позволила добиваться выздоровления 70–91 % пациентов.

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.

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

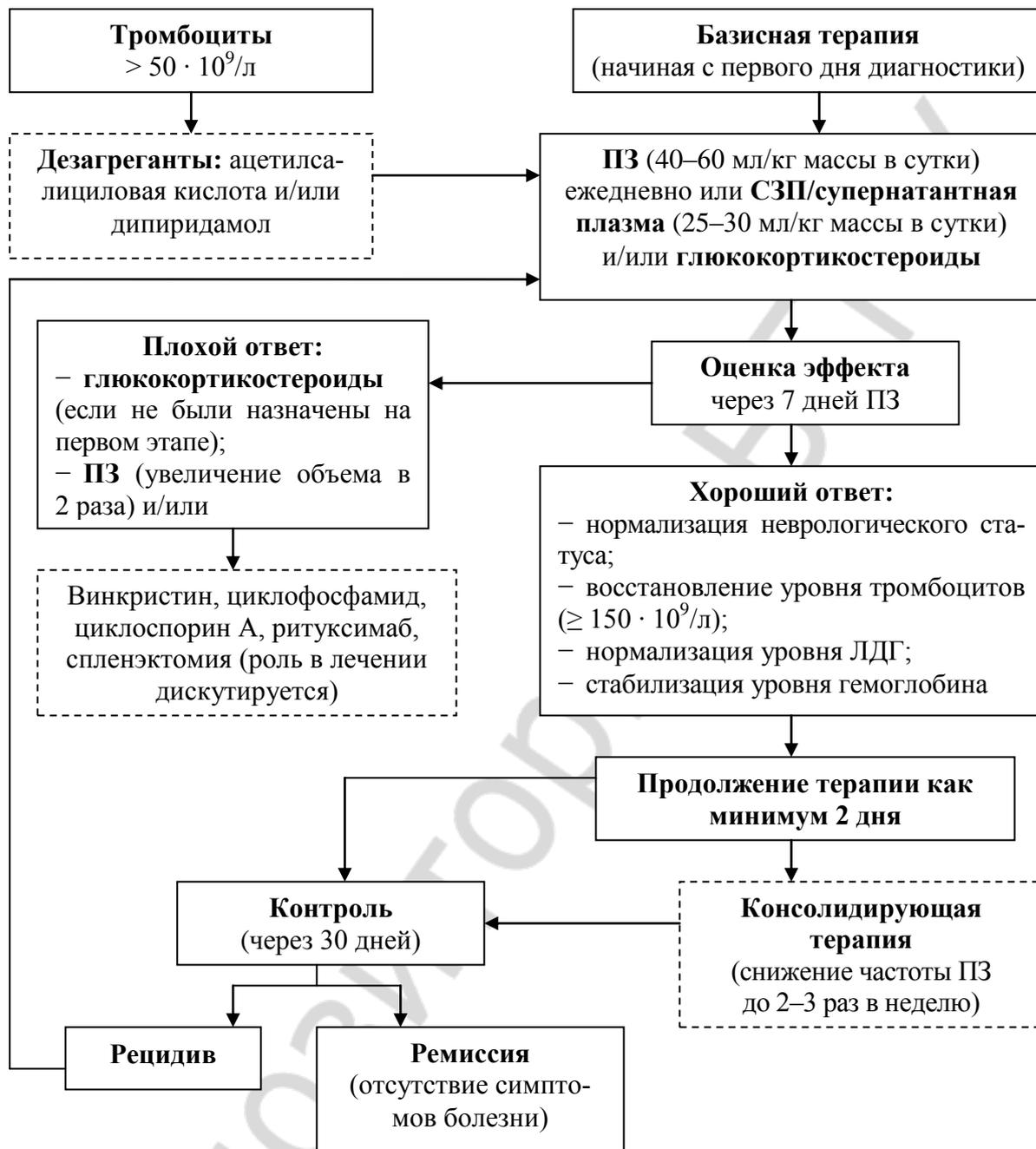
При современных знаниях об этой жизнеугрожающей болезни гипердиагностика, вероятно, неизбежна. При подозрении на диагноз ТТП от врача требуются экстренные меры.

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

Рандомизированное исследование, проведенное G. A. Rock с коллегами (канадская группа афереза, 1991 г.), показало большую эффективность плазмозамены по сравнению с инфузиями свежзамороженной плазмы: показатель выживаемости через 6 месяцев составляет 78,4 и 49 % соответственно ($p = 0,002$). При плазмаферезе удаляется ингибитор металлопротеазы, а при вливании свежзамороженной плазмы или криосупернатантной плазмы этот фермент вводится в организм.

В основе модифицированного алгоритма лечения приобретенной ТТП — схема терапии, разработанная J. N. George и рекомендации British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology.

Кроме того, в алгоритм внесены элементы, включенные в некоторые ре-



жимы терапии ТТП (рис.).

Рис. Алгоритм терапии приобретенной ТТП, где ПЗ — плазмамена, СЗП — свежемороженая плазма

Базисная терапия ТТП. Начать лечение желательно в течение первых суток болезни. Терапия должна включать плазмазамену: плазмаферез в объеме 40–60 мл/кг в сутки. Необходимый объем плазмы при весе пациента 60 кг составляет 2400–3600 мл в сутки. В случае невозможности немедленной плазмазамены следует проводить инфузии больших доз свежемороженой (криосупернатантной) плазмы — 25–30 мл/кг в

сутки. По эффективности данная терапия в большинстве случаев сопоставима с плазмозаменой, однако, около 30 % пациентов нуждаются в переводе на плазмозамену из-за перегрузки жидкостью.

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

Глюкокортикостероиды, учитывая сведения о роли аутоантител в развитии болезни, применяют в качестве иммунодепрессантов. Некоторые режимы в дополнение к плазмозамене с первого дня лечения ТТП предусматривают назначение глюкокортикостероидов (1–2 мг/кг массы тела преднизолона) или пульс-терапию метилпреднизолоном по 1 г в/в 3 дня. Ряд протоколов лечения предусматривает их использование при идиопатической ТТП с первого дня терапии. Гормонотерапию продолжают до получения полного ответа, затем начинают медленное снижение дозы до отмены. Опубликованы данные о результативности монотерапии гормонами при легких формах ТТП.

Антитромбоцитарные агенты (деагреганты): низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–375 мг в сутки) могут назначаться, если количество тромбоцитов больше $50 \cdot 10^9/\text{л}$, часто — в сочетании с дипиридамом (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 глюкокортикостероидам. Предварительные данные многоцентрового нерандомизированного исследования свидетельствуют об уменьшении доли пациентов с рефрактерной ТТП и снижении количества рецидивов при добавлении ритуксимаба к базисной терапии.

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. При гемолизе возникает дефицит фолиевой кислоты, поэтому препарат целесообразно назначать всем пациентам с ТТП. Часть пациентов с почечной недостаточностью нуждается в проведении гемодиализа.

Дополнительная терапия при поражении миокарда. При повышении уровня тропонина могут быть назначены клопидогрел, статины, бета-адреноблокаторы. Если ишемии нет или зона ишемии небольшая, достаточно продолжить базисную терапию ТТП. Если выявленная при эхокардиографии фракция выброса $< 40 \%$, то рекомендуется проводить лечение карведилолом, к которому могут быть добавлены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина и/или нитраты + гидралазин. При остром подъеме сегмента ST с

нарушением локальной сократимости миокарда необходима терапия низкомолекулярными гепаринами. При загрудинных болях с депрессией сегмента ST или с нарушением локальной сократимости миокарда при большой зоне обратимой ишемии пациенты с ТТП нуждаются в лечении низкомолекулярными гепаринами.

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 ($\geq 150 \cdot 10^9/\text{л}$), восстановление активности ЛДГ, стабилизация уровня гемоглобина.

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

Обострение. После принятия решения о прекращении плазмозамены следует особенно внимательно следить за динамикой тромбоцитов, так как для ТТП в течение месяца после отмены плазмозамены типично развитие обострения, проявляющегося возвращением тромбоцитопении, возникновением других симптомов болезни. Обострения развиваются у 7% пациентов с быстрым полным ответом на лечение (полное восстановление — на пятый день терапии), у пациентов же с более медленным ответом частота подобных обострений достигает 77%.

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

При обострении необходимо не только возобновление ежедневной плазмозаменной терапии, но и дальнейшая интенсификация лечения. При развитии обострения на фоне преднизолона требуется более интенсивная иммуносупрессивная терапия, например, применение ритуксимаба.

Обострение может развиваться и после получения ответа на терапию на фоне проведения плазмозамены. Возможность отказа от плазмозамены у каждого конкретного пациента определяется опытным путем.

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

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

Лечение рефрактерной болезни. Нет единой тактики лечения пациентов с рефрактерной ТТП. При отсутствии эффекта от плазмозамены целесообразно увеличить объем заменяемой плазмы в два раза. Если до этого этапа лечения терапия не включала глюкокортикостероиды, после фиксации рефрактерности они назначаются. К плазмозамене и глюкокортикостероидам добавляются иммуносупрессивные препараты: винкристин, циклофосфамид, циклоспорин А.

В последнее время в литературе публиковались работы, описывающие успешное применение ритуксимаба (1 раз в неделю по $375 \text{ мг}/\text{м}^2$, от 2 до 13 введений) в сочетании с базисной терапией при тяжелой рефрактерной ТТП. Время до ответа после первой дозы препарата в среднем составляет 10 дней (5–32 дня). Есть данные о сохранении ответа после лечения ритуксимабом более 79 месяцев.

Для женщин детородного возраста с ТТП дополнительно к базисной терапии в качестве иммуносупрессивного препарата предпочтительнее назначать ритуксимаб, чем, например, цитостатики. Ремиссия определяется как устранение симптомов и их невозобновление в течение 30 дней при прекращении плазмозамены.

Рецидив — возвращение ТТП после достижения ремиссии. Для ТТП более характерен однократный рецидив, хотя могут возникать и множественные рецидивы с нерегулярными интервалами. Большинство фиксируется в течение года, через 4 года после начала болезни они развиваются редко.

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

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 пациентов в ремиссии с высоким риском рецидива. Показано, что монотерапия ритуксимабом (1 инфузия в неделю по $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ 4 раза) приводит к исчезновению антител, восстанавливает уровень ADAMTS-13 и предупреждает развитие рецидива.

Лечение рецидива ТТП 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 обсуждается. Существуют данные об эффективности спленэктомии 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 % пациентов 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 % пациентов, достигших ремиссии.

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

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

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

Результаты лечения. Характеристика терапии отдельных форм ТТП, а также сведения об эффективности лечения даны в табл. 3.

Таблица 3

**Общая характеристика лечения отдельных форм
тромботической тромбоцитопенической пурпуры**

Классификация тромботической тромбоцитопенической пурпуры	Терапия	Эффективность плазмотерапии (выживаемость/летальность)
1. Наследственная ТТП (синдром <i>Upshaw–Schulman</i>).	Свежезамороженная плазма	Высокая эффективность свежезамороженной плазмы
2. Приобретенная ТТП: 2.1. Идиопатическая ТТП;	Плазмозамена	Высокая эффективность плазмозамены ¹ . Ремиссия — 80 %
2.2. Вторичная ТТП: 2.2.1. ТТП, связанная с беременностью;	Плазмозамена	Высокая эффективность плазмозамены, ответ — 72,7 %
2.2.2. ТТП, сопряженная	Иммуносупрессивная	Средняя эффективность плазмо-

с аутоиммунными болезнями;	терапия + плазмазамена	замены ² . Летальность высокая
----------------------------	------------------------	---

Продолжение табл. 3

Классификация тромботической тромбоцитопенической пурпуры	Терапия	Эффективность плазмотерапии (выживаемость/летальность)
--	----------------	---

<p>2.2.3. ТТП, развившаяся после приема лекарственных препаратов:</p> <p>2.2.3.1. ТТП, вызванная острой иммуноопосредованной лекарственной токсичностью:</p> <p>– тиклопидин-ассоциированная ТТП;</p> <p>– клопидогрел-ассоциированная ТТП;</p> <p>– хинин-индуцированная ТТП;</p>	<p>Плазмазамена</p> <p>Плазмазамена</p> <p>Плазмазамена</p>	<p>Высокая эффективность плазмазамены, выживаемость — 75,3 % (при лечении плазмазаменой — 85,5 %, без плазмазамены — 46 %). При приеме тиклопидина < 14 дней выживаемость — 100 %, при длительности приема препарата > 14 дней выживаемость при лечении плазмазаменой — 84,1 %, без плазмазамены — 38,1 %</p> <p>При длительности приема клопидогреля < 2 недель эффективность терапии не зависит от применения плазмазамены, выживаемость — 84,6 %</p> <p>Низкая эффективность плазмазамены. Летальность — 15 %</p>
<p>2.2.3.2. Лекарственная дозозависимая ТТП (цитостатики (митомycin, гемцитабин, циклофосфан), ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус));</p> <p>2.2.4. ТТП на фоне инфекции:</p> <p>2.2.4.1. ТТП, ассоциированная с E. coli O157:H7;</p>	<p>Отмена препарата</p> <p>Плазмазамена</p>	<p>Летальность высокая. При ТТП на фоне высокодозной химиотерапии ответ — 27 %</p> <p>Средняя эффективность плазмазамены, летальность — 31 %</p>

Окончание табл. 3

Классификация тромбоцитопенической пурпуры	Терапия	Эффективность плазматерапии (выживаемость/летальность)
--	---------	--

2.2.4.2. ВИЧ-ассоциированная ТТП;	Плазмазамена + высокоактивная антиретровирусная терапия	Средняя эффективность плазмазамены. При тяжелом 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 ³ , 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 высока

¹Высокая эффективность — 70–90 % ремиссий; ²средняя эффективность — около 50 % ремиссий; ³РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина».

Основными причинами гибели пациентов при остром эпизоде ТТП являются поражение ЦНС и 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 гемотрансфузиями, и ХПН.

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 $50 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечается через 3–28 дней, период увеличения количества тромбоцитов до $150 \cdot 10^9/\text{л}$ — через 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. Клинические симптомы исчезают в течение 24–72 ч после начала плазмазамены, предшествуя гематологическому ответу. Для устранения симптомов болезни требуется от 3 до 36 плазмазамен.

Наблюдается зависимость выживаемости от продолжительности периода с момента возникновения первых симптомов болезни до начала плазмазаменной терапии. Примером влияния оперативности лечения на его результативность является клопидогрел-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 %. 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. В малых группах пациентов получены данные об ассоциированности наличия ингибитора (антител к ADAMTS-13) в момент диагноза с более медленным ответом на плазмозамену, рефрактерностью и ранней летальностью. Пациентов с высоким уровнем активности ингибитора ADAMTS-13 предполагается рассматривать в качестве кандидатов для проведения более интенсивной иммуносупрессивной терапии.

Возможные осложнения при проведении плазмозамены. Побочные реакции, вызванные плазмозаменой, отмечаются у 42–51 % больных ТТП. Тяжелые осложнения возникают у 26 % пациентов; осложнения, связанные с центральным венозным катетером (пневмоторакс/кровотечения, инфекции, тромбозы), — у 5–26,5 %; осложнения, обусловленные введением плазмы (аллергические реакции, в том числе анафилактический шок, артериальная гипотензия, требующая инфузии допамина, и др.), — у 2–6,4 %; осложнения, вызванные выполнением аппаратных аферезов (уменьшение объема циркулирующей крови, алкалоз), инфекции, обусловленные трансфузией плазмы, последствия цитратной токсичности (парестезии, судороги или тетания при развитии гипокальцемии) — у 30 %. Летальность, связанная с плазмозаменами у пациентов с ТТП, составляет 2,8 %. Более высокую частоту осложнений при проведении плазмозамены у больных ТТП по сравнению с приводимыми в литературе данными при других патологиях можно, вероятно, объяснить тяжестью состояния пациентов с ТТП.

Долгосрочные результаты терапии. Несмотря на наличие всех параметров ремиссии, восстановление не всегда бывает полным: после серьезного ишемического поражения головного мозга в некоторых случаях сохраняются остаточные изменения (4,8 %), у значительной части пациентов отмечается слабость, ухудшение памяти, головная боль. После эпизода ТТП у 88 % пациентов остаются персистирующие когнитивные нарушения. Эти последствия глубокой системной ишемии могут наблюдаться несколько лет, к счастью, у многих пациентов наступает улучшение. При тяжелом поражении почек у ряда пациентов может развиваться ХПН. Персистирующие кардиальные нарушения могут иметь место после выздоровления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 отделение — 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 ТТП, дифференциальная диагностика которых до настоящего времени остается спорной. 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 фон 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 (впоследствии она была очищена и идентифицирована как ADAMTS-13). Снижение активности ADAMTS-13 типично для ТТП. С учетом этого в патогенезе ТТП более существенную роль играют нарушения тромбоцитарного звена, что должно сопровождаться более выраженной тромбоцитопенией при ТТП, по сравнению с ГУС. Для ТТП более характерно поражение ЦНС и сердца, а для ГУС — поражение почек.

При обнаружении тромбоцитопении необходимо обратить внимание на наличие гемолиза, а при выявлении неиммунного гемолиза следует произвести подсчет шизоцитов. Рекомендуются лабораторные исследования: полный анализ крови (тромбоциты, исследование мазка крови, подсчет ретикулоцитов); коагулограмма (фибриноген и тесты паракоагуляции); печеночные пробы; анализ мочи, электролитов, креатинина; проба Кумбса; анализ активности ЛДГ; проверка уровня 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 подсчет.

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

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 долж-

но способствовать раннему их выявлению и обеспечению адекватности назначаемого лечения.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Где повреждаются эритроциты при ГУС и ТТП:

- а) в микрососудах;
- б) селезенке;
- в) печени?

2. Клинические проявления ГУС и ТТП чаще всего обусловлены:

- а) нарушением кроветворения;
- б) повреждением микрососудов органов и систем;
- в) поражением почек.

3. Какие биохимические показатели характерны для ГУС и ТТП:

- а) положительная реакция Кумбса;
- б) увеличение ЛДГ;
- в) повышенный титр антистрептолизина-О?

4. ГУС характеризуется всеми нижеперечисленными признаками, кроме:

- а) кровотечения;
- б) тромбоцитопении;
- в) гемоглобинурии;
- г) ретикулоцитопении.

5. МАГА характеризуется:

- а) мишеневидными клетками;
- б) токсической зернистостью;
- в) базофильной зернистостью;
- г) шизоцитами и ядерными эритроцитами.

Ответы: 1 — а; 2 — б, в; 3 — б; 4 — г; 5 — г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Шабалов, Н. П.* Детские болезни : в 2 т. / Н. П. Шабалов. Санкт-Петербург : Питер, Т. 2. 2009.
2. *Румянцев, А. Г.* Педиатрия. Национальное руководство : в 2 т. / под ред. А. А. Баранова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т 1. 976 с.
3. *Козарезова, Т. И.* Болезни крови у детей : учеб. пособие / Т. И. Козарезова, Н. Н. Климович. Минск : Белорусская наука, 2001. 383 с.

Дополнительная

4. *Байко, С. В.* Гемолитико-уремический синдром : эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение / С. В. Байко // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. № 4. С. 370–386.
5. *Баркаган, З. С.* Геморрагические заболевания и синдромы / З. С. Баркаган. Москва : Медицина, 1988. 528 с.
6. *Миронов, Л. Л.* Гемолитико-уремический синдром : этиология, эпидемиология, патогенез / Л. Л. Миронов, И. И. Канус // Медицинские новости. 2002. № 10. С. 27–39.
7. *Молочный, В. П.* Гемолитико-уремический синдром / В. П. Молочный // Дальневосточный медицинский журнал. 2002. № 4. С. 73–80.
8. *Папаян, А. В.* Анемии у детей / А. В. Папаян, Л. Ю. Жукова. Санкт-Петербург : Питер, 2001. 384 с.
9. *Филатов, Л. Б.* Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица) : редкие гематологические болезни и синдромы / Л. Б. Филатов; под ред. М. А. Волковой // Практическая медицина. 2011. С. 32–51.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Микроангиопатические анемии	5
Гемолитико-уремический синдром	6
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица).....	21
Заключение.....	37
Самоконтроль усвоения темы	39
Список использованной литературы	40

Репозиторий БГМУ