

### Особенности диагностики и лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры, развившейся во время беременности: обзор литературы и собственное наблюдение

**В.В. Войцеховский<sup>1</sup>, Л.Б. Филатов<sup>2</sup>, А.В. Пивник<sup>3</sup>,  
П.В. Авдонин<sup>4</sup>, Т.В. Есенина<sup>5</sup>, А.Г. Судаков<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Амурская государственная медицинская академия, ул. Горького, д. 95, Благовещенск, Амурская обл., Российская Федерация, 675000

<sup>2</sup> Екатеринбургский консультативно-диагностический центр, Суворовский пер., д. 5, Екатеринбург, Свердловская обл., Российская Федерация, 620039

<sup>3</sup> Московский клинический научно-практический центр им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения, ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, Российская Федерация, 111123

<sup>4</sup> Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова, ул. Вавилова, д. 26, Москва, Российская Федерация, 119334

<sup>5</sup> ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», ул. Воронкова, д. 26, Благовещенск, Амурская обл., Российская Федерация, 675028

### Diagnosis and Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Developed During Gestation: Literature Review and Case Report

**V.V. Voitsekhovskii<sup>1</sup>, L.B. Filatov<sup>2</sup>, A.V. Pivnik<sup>3</sup>, P.V. Avdonin<sup>4</sup>,  
T.V. Esenina<sup>5</sup>, A.G. Sudakov<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo str., Blagoveshchensk, Amur Oblast, Russian Federation, 675000

<sup>2</sup> Yekaterinburg Consultative and Diagnostic Centre, 5 Suvorovskii per., Yekaterinburg, Sverdlov Oblast, Russian Federation, 620039

<sup>3</sup> D.D. Pletnev Moscow Clinical Scientific and Practical Center under the Department of Healthcare, 86 sh. Entuziastov, Moscow, Russian Federation, 111123

<sup>4</sup> N.K. Kol'tsov Institute of Developmental Biology, 26 Vavilova str., Moscow, Russian Federation, 119334

<sup>5</sup> Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova str., Blagoveshchensk, Amur Oblast, Russian Federation, 675028

#### РЕФЕРАТ

Приводится описание диагностики и эффективного лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), развившейся в последнем триместре беременности. У больной 22 лет на 30-ой неделе беременности появились слабость, одышка, петехии на коже. В анализах крови были выявлены анемия, ретикулоцитоз, шистоцитоз\*, гипербилирубинемия (за счёт непрямого билирубина), повышение АСТ и креатинина, в моче – повышение уровня белка (протеинурия). Срочное родоразрешение на пятый день болезни с предварительным введением свежезамороженной плазмы (СЗП) и преднизолона обеспечили рождение здорового ребёнка (масса – 1960 г). После родов, на фоне терапии преднизолоном, сохранялись тромбоцитопения на уровне  $64 \times 10^9/\text{л}$ , Кумбс-негативная гемолитическая анемия с шистоцитами, протеинурия, микрогематурия, оставался повышенным креатинин. Развилась отслойка сетчатки с двух сторон. На основании микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении, прогрессирующих после родов, установлен

\*Шистоциты — это фрагменты эритроцитов измененной формы и размера с наличием двух-трех углов и линии разлома. Наиболее типичными формами шистоцитов являются «шлем», «полумесяц», «треугольник».

#### ABSTRACT

We report a case of diagnosis and successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) developing in the third trimester of gestation. At the 30<sup>th</sup> week of gestation, a woman of 22 years old was presented with fatigue, dyspnoea, and petechiae. Blood count revealed anemia, reticulocytosis, schistocytosis, hyperbilirubinemia (unconjugated bilirubin), elevated AST and creatinine; urine test revealed proteinuria. Caesarian section was performed on the 5<sup>th</sup> day after the onset of symptoms; it was preceded by administration of prednisone and infusions of fresh frozen plasma (FFP); as a result, a healthy infant was born (wt 1,960 g). After the delivery, while prednisone treatment continued, thrombocytopenia, Coombs'-negative hemolytic anemia with schistocytes, proteinuria, microhematuria and elevated creatinine persisted. Retinal detachment developed in both eyes. Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia persisted after delivery allowing for a clinical diagnosis of TTP. Later on the diagnosis was confirmed by low ADAMTS-13 activity. No ADAMTS-13 inhibitor was detected. Plasma exchange (PE) therapy resulted in prompt recovery (after four days of PE). Any attempt to stop PE caused drop of platelet count, therefore rituximab was introduced for escalation of immunosuppressive therapy. Rituximab treatment had no effect. Three more episodes of platelet count drop were registered later on, which indicated a recurrent course of TTP. A hypothesis of congenital TTP was sug-

диагноз тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Впоследствии диагноз был окончательно подтвержден выявлением низкой активности ADAMTS-13. Ингибитор ADAMTS-13 не обнаружен.

Терапия плазмозаменами (ПЗ) привела к быстрому эффекту (ответ был получен после 4 процедур). При попытке отмены ПЗ отмечалось снижение числа тромбоцитов до 50 10<sup>9</sup>/л, что послужило обоснованием усиления иммуносупрессивной терапии ритуксимабом. Лечение ритуксимабом оказалось неэффективным. В дальнейшем зафиксировано ещё три эпизода падения тромбоцитов, что свидетельствовало о рецидивирующем характере ТТП. Возникло предположение о возможности наследственной формы ТТП. Пациентке в поддерживающем режиме успешно осуществлялись инфузии СЗП. В течение года рецидивов болезни не отмечалось.

В работе отражены современные представления об этиологии, патогенезе, клинических особенностях и диагностике тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП или болезнь Мошковица). Обобщены сведения о редкой патологии – наследственной ТТП (синдром Апшо–Шульмана) и её манифестации в период беременности. Освещены различные аспекты дифференциальной диагностики микроангиопатических гемолитических анемий (МАГА), сложности дифференциальной диагностики тромботических микроангиопатий (ТТП, гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром) во время беременности. Рассмотрены особенности клинического течения и дифференциальной диагностики приобретенной и наследственной ТТП у беременных. Подробно изложены вопросы лечения ТТП во время беременности.

**Ключевые слова:** тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, наследственная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Апшо–Шульмана, тромботическая микроангиопатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, шистоциты, тромбоцитопения, ADAMTS-13, HELLP-синдром, беременность.

gested. Supportive therapy with FFP infusions started and this treatment was successful: no relapses have happened during the year.

This paper presents a literature review on state of art in issues of etiology, pathogenesis, clinical features and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP or Moschcowitz's disease). Data on a rare pathology of congenital TTP (Upshaw-Schulman syndrome) and its manifestation during pregnancy are summarized. Various aspects of differential diagnosis for microangiopathic hemolytic anemia (MAHA), complicated issues in differential diagnosis for thrombotic microangiopathies (TMA) (TTP, hemolytic uremic syndrome, HELLP syndrome) during pregnancy are discussed. Specificity of clinical manifestations and differential diagnosis for acquired and congenital TTP in pregnant patients are considered. Issues of TTP treatment during pregnancy are exposed in detail.

**Keywords:** thrombotic thrombocytopenic purpura, congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, Upshaw-Schulman syndrome, thrombotic microangiopathy, microangiopathic hemolytic anemia, ADAMTS-13, HELLP syndrome, pregnancy.

**Принято в печать:** 3 октября 2014 г.

*Для переписки:* В.В. Войцеховский, д-р мед. наук, доцент, ул. Горького, д. 95, Благовещенск, Амурская обл., Российская Федерация, 675000; тел.: +7(4162)42-94-97; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

*Для цитирования:* Войцеховский В.В., Филатов Л.Б., Пивник А.В., Авдонин П.В., Есенина Т.В., Судаков А.Г. Особенности диагностики и лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры, развившейся во время беременности: обзор литературы и собственное наблюдение. *Клин. онкогематол.* 2014; 7(4): 587–598.

**Accepted:** October 3, 2014

*For correspondence:* V.V. Voitsekhovskii, MD, PhD, DSci, Associate Professor, 95 Gor'kogo str., Blagoveshchensk, Amur Oblast, Russian Federation, 675000; Tel: +7(4162)42-94-97; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

*For citation:* Voitsekhovskii V.V., Filatov L.B., Pivnik A.V., Avdonin P.V., Esenina T.V., Sudakov A.G. Diagnosis and Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Developed During Gestation: Literature Review and Case Report. *Klin. Onkogematol.* 2014; 7(4): 587–598 (In Russ.).

## ВВЕДЕНИЕ

### Тромботическая микроангиопатия

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) — клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), микроваскулярным тромбозом концевых артериол и капилляров, множественной дисфункцией органов. Морфологически ТМА определяется как уплотнение сосудистой стенки с набуханием или отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны и отложением гиалиновых депозитов в субэндотелиальном пространстве, образованием внутрисосудистых тромбоцитарных тромбов с ок-

клюзией сосудов [1]. Повреждение эндотелия сосудов при ТМА индуцирует процесс формирования тромбоцитарных тромбов в мелких сосудах. Развивается тромбоцитопения потребления; возникает МАГА, вызванная сужением просвета сосудов, наблюдается ишемия органов.

К ТМА относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (болезнь Мошковица, по имени автора, описавшего это заболевание [2]), гемолитико-уремический синдром (ГУС, болезнь Гассера), HELLP-синдром, возникающий при беременности.

ТМА может развиваться на фоне инфекций, после приема ряда лекарственных средств, при опухолях, после трансплантации органов и тканей, при диффузных заболева-

ниях соединительной ткани, катастрофическом антифосфолипидном синдроме (КАФС), синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром).

### **Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура**

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — одна из разновидностей ТМА, сопровождающаяся повреждением мелких сосудов (микроангиопатией), протекающая с гемолитической анемией, внутрисосудистой коагуляцией, тромбоцитопенией, геморрагическим синдромом, поражением почек (часто с развитием острой почечной недостаточности — ОПН) и нервной системы. ТТП наблюдается у лиц любого пола и возраста, чаще — у молодых женщин. ТТП редко встречается у детей (как правило, это дети старшего возраста). Реальная частота ее развития в детском возрасте не выяснена [3].

Основу болезни составляет резкое повышение агрегации тромбоцитов с образованием тромбоцитарных (или гиалиновых) тромбов, состоящих из тромбоцитов и фактора фон Виллебранда (ФВБ), в мелких сосудах большинства органов. В первую очередь поражаются головной мозг, почки, сердце. Потребление тромбоцитов приводит к развитию тромбоцитопении, сужение просвета сосудов вызывает МАГА (происходит механическое разрушение эритроцитов), ишемию важнейших органов [4].

В 1982 г. J. Moake и соавт. обнаружили в крови 4 больных с рецидивирующей ТТП макромолекулы ФВБ, которые вызывают гиперагрегацию тромбоцитов, приводя к образованию тромбоцитарных тромбов в микрососудах. Авторы выдвинули гипотезу: появление макромолекул ФВБ вызвано дефицитом дисульфидной редуктазы, расщепляющей макромолекулы ФВБ [5].

В 1996 г. было установлено, что у больных ТТП имеется дефицит металлопротеиназы, уменьшающей размер мультимеров ФВБ посредством их расщепления [6, 7]. В 1998 г. эти же авторы выявили, что дефицит фермента при приобретенной ТТП вызывается аутоантителами класса IgG [8, 9]. Впоследствии металлопротеиназа была очищена и идентифицирована как ADAMTS-13 (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin type 1 motif 13) [10]. При мутации гена *ADAMTS-13* наблюдается ее дефицит [11].

Снижение активности ADAMTS-13 было также зафиксировано при ДВС-синдроме, циррозе печени, уремии, острых воспалительных заболеваниях, гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа, HELLP-синдроме, атипичном ГУС, в послеоперационный период. Однако во всех перечисленных случаях уровень активности ADAMTS-13  $> 10\%$  (в зависимости от метода оценки норма — 50–178 %) [12–14]. Крайне низкое значение этого показателя ( $< 10\%$ ) специфично для ТТП за исключением единичных описаний тяжелого сепсиса и тяжелых заболеваний печени [15]. У большинства больных из этой группы определяются антитела к ADAMTS-13. Частота ТТП с тяжелым дефицитом фермента — 1,74 случая на 1 млн населения в год [16]. В то же время активность ADAMTS-13  $\geq 10\%$  не исключает ТТП [17].

Совершенствование методик, позволяющих с высокой точностью измерять активность ADAMTS-13, дает возможность определить связь между уровнем ADAMTS-13  $< 10\%$  (резидуальная) и клиническими

проявлениями болезни. Согласно данным последних исследований, уровень резидуальной активности ADAMTS-13 может быть важной детерминантой клинической гетерогенности ТТП [18]. Клинические проявления ТТП при различных уровнях ADAMTS-13 могут быть весьма разнообразными [19].

ТТП обычно развивается остро. Анализ продолжительности периода от времени появления первых симптомов болезни до поступления в клинику у 72 пациентов (134 эпизода ТТП) показал следующее.

До поступления в клинику симптомы развивались в течение недели у 58 % больных ТТП. Развитие симптомов продолжалось от 1 нед. до 1 мес. у 30 % пациентов. Период времени от появления симптомов до поступления в клинику составил более месяца у 12 % больных [20]. Период от начала болезни до начала лечения у 82 % пациентов с идиопатической ТТП ( $n = 49$ ) из регистра ТТП-ГУС Оклахома-Алабама (США) был не более 10 дней (медиана 5 дней) [20].

В некоторых случаях развитию ТТП предшествуют панкреатит, хирургическое вмешательство (кардиоваскулярные процедуры, гастроинтестинальная и ортопедическая хирургия), респираторные или другие инфекционные заболевания, лекарственная непереносимость.

**ТТП — довольно редкая патология, и не все врачи достаточно осведомлены о ней.** В связи с этим такие пациенты первично могут быть госпитализированы в хирургические стационары по поводу абдоминальной боли с подозрением на «острый живот», в инфекционные отделения с желтухой и лихорадкой, а также в реанимационное, неврологическое, терапевтическое и гинекологическое отделения [21, 22].

E.L. Amorosi и J.E. Ultmann в 1966 г. выделили характерную для ТТП классическую пентаду симптомов [23]:

- 1) тромбоцитопения (часто тяжелая);
- 2) микроангиопатическая гемолитическая анемия;
- 3) неврологические нарушения (часто нарушение сознания);
- 4) поражение почек (микрогематурия, протеинурия, повышение креатинина);
- 5) лихорадка.

Абдоминальный синдром (тошнота, рвота, боль в животе) имеет место у 35–69 % больных [24, 25]. Поражение сердца, диагностированное на основе повышения уровня тропонина, отмечается у 54 % больных, инфаркт миокарда — у 15,3–20 % [26].

Для диагностики сердечной ишемии у всех больных ТТП предлагается проводить рутинный скрининг и мониторинг сердечных ферментов (тропонина I или тропонина T) [27]. При повышенном уровне тропонина больному должна быть выполнена эхокардиография и требуется кардиомониторирование [28].

В настоящее время не существует доступных тестов для диагностики ТТП. С целью раннего выявления в практику были введены **первичные диагностические критерии ТТП**: 1) тромбоцитопения и 2) МАГА, сочетание которых, при условии отсутствия других клинически установленных причин, считается достаточным основанием для диагноза ТТП и незамедлительного начала плазмозамены [29]. Необходимость срочного начала лечения обусловлена высокой смертностью в первые сутки заболевания. По данным регистра Юго-Восточной Англии, летальность в первые сутки после установления ТТП составляет 8,5 % [24].

Некоторые авторы считают, что диагноз ТТП может быть установлен при наличии тромбоцитопении и МАГА в сочетании с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке [30].

Выделение минимального числа признаков, достаточных для диагностики ТТП, обусловило рост числа выявленных больных (частота классической пентады — 34–77 % [31]). Произошло смещение начала терапии на первые дни заболевания. Снижение частоты развития трех элементов пентады (неврологические симптомы, признаки поражения почек, лихорадка), отмечаемое в последние годы, является результатом пересмотра параметров, необходимых для обоснования диагноза ТТП. В связи с этим ускорилась диагностика, сократился период времени от установления заболевания до начала терапии. Раннее начало терапии, вероятно, предотвращает поражение так называемых органов-мишеней, которые наиболее страдают в первые часы заболевания.

Для того чтобы не пропустить наличие ТТП, предлагается использовать **два правила** [32]:

1) во всех случаях впервые выявленного неиммунного гемолиза необходимо ставить вопрос об исключении МАГА и проводить подсчет шистоцитов (Шистоциты — это фрагменты эритроцитов измененных формы и размера с наличием 2–3 углов и линии разлома. Наиболее типичными формами шистоцитов являются «шлем», «полумесяц», «треугольник».);

2) в каждом случае впервые обнаруженной тромбоцитопении необходимо ставить вопрос об исключении ТТП (следует выявлять гемолиз).

Определение ADAMTS-13 и антител к ADAMTS-13 еще не стало рутинным во врачебной практике. Тяжелый дефицит ADAMTS-13 (< 10 %) характерен как для наследственной ТТП [33], так и для большинства (80 %) пациентов с идиопатической ТТП [24, 33]. Кроме того, у части больных идиопатической ТТП с тяжелым дефицитом ADAMTS-13 (< 10 %) определяются антитела к ней [24, 33].

Для большинства случаев вторичной ТТП (сопряженной с аутоиммунными болезнями, развившейся после приема лекарственных средств [митомидин, циклоsporина, такролимуса, циклофосфамида, гемцитабина, сунитиниба], после трансплантации органов и тканей, при онкологических заболеваниях) тяжелый дефицит ADAMTS-13 (< 10 %) нехарактерен. В настоящее время для вторичных ТТП применяется термин «ТМА».

Большинство авторов определяют ТТП как заболевание, связанное с дефицитом ADAMTS-13 [34, 35]. Другие считают, что не все случаи ТТП обусловлены дефицитом ADAMTS-13, а больные с нормальным уровнем активности ADAMTS-13 не отличаются по ответу на плазмозамены от больных с дефицитом ADAMTS-13 [17].

Выделяют две формы ТТП: **наследственную**, связанную с мутацией гена *ADAMTS-13*, и **приобретенную**, связанную с аутоиммунным ингибитором ADAMTS-13.

В некоторых случаях триггером (пусковым механизмом) ТТП выступают беременность, инфекции, воспаление, хирургическое вмешательство, травма. Это послужило основанием для выделения особых форм ТТП: ТТП, связанная с беременностью; ТТП, связанная с острым панкреатитом [34, 35].

Кроме того, можно выделить состояния, выступающие как индуктор ингибитора ADAMTS-13: ТТП, связанная с

приемом тиклопидина; ТТП, связанная с ВИЧ-инфекцией; ТТП при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка [СКВ], системная склеродермия)[34, 35].

### **Наследственная ТТП (синдром Апшо—Шульмана)**

В 1960 г. I. Schulman с коллегами представили историю болезни девочки 8 лет с рецидивирующей тромбоцитопенией, рефрактерной к кортикостероидам и спленэктомии. У больной также была гемолитическая анемия. На вливания плазмы отмечалось быстрое восстановление тромбоцитов. Авторы предположили врожденное отсутствие у больной фактора, ответственного за созревание мегакариоцитов и продукцию тромбоцитов [36].

В 1978 г. J.D. Upshaw, Jr. описал рецидивирующую МАГА с тромбоцитопенией и сделал вывод, что его наблюдение и случай I. Schulman являются результатом генетического дефекта плазменного фактора [37].

Синдром Апшо—Шульмана встречается редко, наследуется по рецессивному механизму, вызывается мутациями гена *ADAMTS-13*, приводящими к дефициту фермента. Недавно было проведено исследование, по результатам которого установлена неожиданно высокая частота (25 %) этого синдрома при впервые диагностированной ТТП на фоне беременности [38]. Болезнь чаще проявляется в детстве, но иногда обнаруживается у взрослых. Интервалы хронической рецидивирующей ТТП — около 3 нед. Заподозрить наследственную ТТП можно при обнаружении дефицита ADAMTS-13 без наличия ингибитора ADAMTS-13 [39]. Существует открытый Международный регистр больных наследственной ТТП [40].

В неонатальный период дебют болезни отмечается у 42–45 % детей с синдромом Апшо—Шульмана [41, 42]. Проявляется заболевание желтухой, часто требуются обменные переливания крови [43].

Японский регистр включает 43 пациента с синдромом Апшо—Шульмана. Дебют в детстве — у 58 % пациентов, в возрастной группе 15–45 лет — у 35 % (100 % — женщины), в 51–63 года — у 7 % (100 % — мужчины). Начало заболевания во время беременности наблюдается в 16,2 % случаев [41].

Клинических проявлений не отмечалось у 6 % больных [42].

У части пациентов (42 %) болезнь имеет непрерывно рецидивирующее течение, и тогда каждые 2–3 нед. требуются профилактические инфузии плазмы [42].

У некоторых пациентов болезнь диагностируется только при беременности, после инфекции или после хирургических вмешательств.

По мнению одного из ведущих исследователей ТТП J.N. George [39], наследственную ТТП следует подозревать в случае:

- повторно не определяемого уровня активности ADAMTS-13 и отсутствия ингибитора;
- диагностики ТТП у детей;
- диагностики ТТП во время первой беременности.

### **ОСОБЕННОСТИ ТТП НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

Частота развития ТМА во время беременности составляет 1 случай на 25 тыс. беременностей. В период беременности диагностируется 5–30 % случаев ТТП. ТТП может возникнуть на любом сроке беременности и после родов. В I триместре развивается 11,7 % случаев

## ДИАГНОСТИКА ТТП ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ТТП, во II — 55,5 %, в III — 32,8 %, чаще в конце II — начале III триместра (медиана 23,7 нед.), после родов — через 0–42 дня (медиана 4 дня). По данным Миланского регистра ТТП, во время 25 беременностей (у 22 женщин с ТТП) имел место выкидыш в I триместре у 7 (28 %) пациенток, медиана — 6 нед. [44].

Связь ТТП с беременностью неясна, может иметь значение несколько факторов. Чаще всего ТТП заболевают женщины детородного возраста — 60–70 % всех больных ТТП. При беременности происходят физиологические изменения свертывания крови, приводящие к гиперкоагуляции и, особенно, к дисбалансу в системе ФВБ/ADAMTS-13. Уровень ФВБ увеличивается в 2,5–3 раза с пиком непосредственно после родов, уровень же активности ADAMTS-13 прогрессивно снижается до 30 % от исходного значения [45].

### Приобретенная аутоиммунная ТТП

Во второй половине беременности (после 20-й недели гестации) развивается 70 % случаев ТТП, связанных с беременностью. Во время беременности может быть как дебют болезни, так и рецидив ТТП, развившейся до беременности. У всех пациенток уровень ADAMTS-13 был менее 10 % и у 70 % женщин ассоциировался с наличием аутоантител к ADAMTS-13. В дальнейшем при получении ремиссии активность ADAMTS-13, как правило, восстанавливалась [45].

Основные причины гибели плода (40 % случаев): внутриутробная гибель, спонтанные аборт или недоношенность [44]. Плазматерапия может уменьшить микроокклюзию артерий плаценты (плацентарная ишемия — главный патофизиологический механизм нарушения роста и гибели плода). Нет описаний случаев тромбоцитопении и гемолитической анемии у плода, хотя размеры анти-ADAMTS-13-антител позволяют им проникать через плацентарный барьер. Только в одном наблюдении аутоиммунной ТТП у матери и у ребенка определялось снижение ADAMTS-13 до 15 % и обнаружены антитела к ADAMTS-13. В то же время содержание тромбоцитов и гемоглобина было в пределах нормальных значений [46].

### Наследственная ТТП

Во всех случаях начала болезни во время беременности у женщин с наследственной ТТП уровень ADAMTS-13 был менее 10 % и антитела отсутствовали. С 1976 по 2011 г. описано 32 пациентки с наследственной ТТП, проявившейся во время беременности. У 24 из них была исследована активность ADAMTS-13. Следует отметить, что у большинства пациенток (66 %) отмечены эпизоды глубокой или умеренной тромбоцитопении в детстве, которые ошибочно расценены как проявление иммунной тромбоцитопенической пурпуры [47].

В III триместре развиваются 75 % случаев ТТП, связанных с беременностью [45].

У женщин с наследственной ТТП, проявившейся или выявленной во время беременности, благодаря плазматерапии достигается ремиссия, в то время как для плода прогноз плохой (внутриутробная гибель плода, мертворождение, ранняя смерть новорожденного).

В очень редких случаях плазматерапия позволяет поддержать пациентку до родов и обеспечивает рождение здорового ребенка.

Диагностика ТТП имеет свои особенности и состоит из двух этапов:

I этап — диагностика ТМА, основанная на выявлении тромбоцитопении и МАГА (гемолитическая анемия с шистоцитами);

II этап — дифференциальная диагностика ТМА (ТТП, ГУС, HELLP-синдром).

**На первом этапе** ТМА дифференцируют с синдромом Эванса, ДВС-синдромом, КАФС, СКВ. Диагноз ТМА основывается на обнаружении шистоцитов в мазке крови.

**Синдром Фишера—Эванса.** Сочетание аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) и аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры (АИТП). Шистоцитов при этом заболевании не обнаруживается. Диагноз подтверждается по результатам исследований, предусмотренных при АИГА и АИТП.

**Катастрофический антифосфолипидный синдром.** Ряд авторов предлагают рассматривать КАФС как ТМА с антифосфолипидными антителами [48]. Диагностические критерии КАФС: вовлечение по крайней мере трех органов, систем, тканей (почки поражаются у 78 % больных, сердце — у 66 %, легкие — у 56 %, ЦНС — у 50 %, кожа — у 50 %; тромботические манифестации, включающие тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз глубоких вен, ДВС-синдром, — у 25 %), манифестация одномоментная или в течение недели, гистологическое подтверждение окклюзии мелких сосудов как минимум в одном органе (ткани), лабораторное подтверждение антифосфолипидного синдрома [49].

**ДВС-синдром.** Для него характерны тромбоцитопения, тяжелый геморрагический синдром, гемолитическая анемия с наличием фрагментированных эритроцитов, полиорганная недостаточность. Дифференциальная диагностика проводится на основании данных анамнеза (при ДВС-синдроме в большинстве случаев имеет место очевидный этиологический фактор), клиники (геморрагический синдром, полиорганная недостаточность) и коагулограммы. Следует помнить, что у части больных ТТП имеет место ДВС-синдром [22, 50].

**Системная красная волчанка.** Заболевание диагностируется у 2,0–8,4 % больных СКВ [51]. СКВ чаще (61 %) предшествует развитию ТТП. Эпизоды ТТП проявляются на фоне манифестации аутоиммунного заболевания, обычно протекающего с почечной недостаточностью [52]. Возможны как одновременная манифестация (26 %), так и развитие СКВ после острого эпизода ТТП (13 %). Тяжелые неврологические нарушения при данной форме отмечены у 71 % пациентов [53].

Некоторые авторы выделяют два типа ТМА при СКВ: 1) идиопатическая ТТП с аутоиммунным дефицитом ADAMTS-13, обычно хорошо отвечающая на плазмозаммену (развивается редко); 2) вторичная ТМА, возникающая на фоне высокого титра антинуклеарных антител, антител к ДНК, снижения уровня комплемента (большинство пациентов) [33].

СКВ, антифосфолипидный синдром, склеродермия могут быть неотличимы от ТТП. Течение заболевания хроническое, смертность высокая [52].

Для СКВ характерно обострение болезни во время беременности.

На втором этапе проводится дифференциальная диагностика с заболеваниями, относящимися к ТМА: HELLP-синдромом и ГУС.

**HELLP-синдром** — патологическое состояние, которое развивается чаще всего во второй половине беременности (80 %) или в послеродовой период (20 %) [54], является осложнением гестоза и угрожает жизни матери и плода. Более  $\frac{2}{3}$  всех беременных с гестозом — это молодые здоровые женщины с первой беременностью. Перинатальная смертность при этом заболевании возрастает в 20 раз. Клиническая картина напоминает ТТП: желтуха, тромбоцитопения и геморрагический синдром, почечная и печеночная недостаточность, судороги, кома. Гемолиз является основным проявлением HELLP-синдрома, в мазке крови определяется большое количество шистоцитов [55].

Критерии диагноза HELLP-синдрома (hemolysis [H — гемолиз], elevated liver enzymes [EL — увеличение печеночных ферментов], low platelet count [LP — низкое количество тромбоцитов]) определены L. Weinstein в 1982 г.: 1) тромбоцитопения; 2) МАГА; 3) повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) > 70 ЕД/л [56].

Некоторые авторы в качестве дополнительного критерия рассматривают увеличение ЛДГ > 600 МЕ/мл [57].

Общий подход к терапии: на сроке беременности более 34 нед. — медицинская стабилизация с последующим родоразрешением; при более ранних сроках — применение бетаметазона [57]. HELLP-синдром, как правило, купируется на 4-й день после родоразрешения. Возможно затянувшееся течение до 1 мес. [55]. Персистенция болезни может быть показанием к плазмозаменам [55].

**Гемолитико-уремический синдром.** ГУС определяется триадой: 1) тромбоцитопения, 2) МАГА, 3) ОПН.

Клинические проявления ГУС и ТТП мало отличаются друг от друга, поэтому еще совсем недавно некоторые специалисты рассматривали эти два заболевания как одну нозологию [58].

Выделяется отдельная форма — ГУС, связанная с беременностью.

ГУС, не связанный с Шига-токсин продуцирующей кишечной палочкой, называется атипичным (аГУС). После родов развивается 79 % случаев аГУС [59], реже заболевание возникает в ранний и поздний сроки беременности [60]. Нарушения в системе комплемента выявлены у 86 % больных (мутации фактора комплемента Н, фактора комплемента I, С3-компонента комплемента, мембраностабилизирующего белка) [59].

Количество тромбоцитов более  $100 \times 10^9$ /л фиксируется у 40 % больных. Характерно тяжелое поражение почек. Потребность в проведении гемодиализа в острой фазе болезни возникает у 81 % пациенток. В 62 % случаев в течение месяца после острого эпизода развивается терминальная стадия почечной недостаточности. В дальнейшем терминальная хроническая почечная недостаточность отмечается у 76 % пациенток. В биоптате почки наблюдаются типичные черты ТМА. Снижение С3-компонента комплемента выявляется у 57–100 % больных [59].

Диагноз аГУС основывается на следующих признаках:

- не связан с болезнью;
- нет критерия Шига-токсин-ассоциированного ГУС (культура кала и полимеразная цепная реакция для Шига-токсинов; серология на антитела к липополисахаридам);

- отсутствие критерия ТТП (активность ADAMTS-13 > 10 % в сыворотке) [61].

Беременность у женщин с патологией системы комплемента осложняется гибелью плода (4,8 % случаев), преэклампсией (7,7 %) [59]. Использование плазмотерапии приводит к гематологической ремиссии у 70 % пациенток [59].

Недавно опубликованы сообщения об успешном применении экулизумаба у больных аГУС, связанным с беременностью, и рефрактерным к плазмотерапии [62, 63].

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТТП

Дифференциальная диагностика заболеваний, относящихся к ТМА, может быть очень сложной, а в некоторых случаях — невозможной по клиническим данным. В проведении дифференциальной диагностики полезным может быть определение ADAMTS-13 и антител к ней. К сожалению, во врачебной практике нет доступных лабораторных методов для их быстрого исследования. Тем не менее осуществить забор крови до начала лечения необходимо. Дальнейший анализ активности ADAMTS-13 и выявление антител к ADAMTS-13 могут помочь в выборе стратегии лечения.

Некоторые авторы предлагают использовать для дифференциальной диагностики с HELLP-синдромом соотношение ЛДГ/АСТ: для ТТП характерен коэффициент более 22, при HELLP-синдроме его величина меньше [64]. HELLP-синдром, как правило, разрешается в течение 48 ч после родов, в то время как при ТТП и ГУС родоразрешение не индуцирует ремиссию. После родов развивается 70 % случаев ГУС [59], ТТП после родов возникает редко [45].

Тяжелый дефицит ADAMTS-13 (< 10 % от нормальной активности) характерен для ТТП. Нормальная активность или частичное снижение (до 20 %) может быть при преэклампсии, HELLP-синдроме и ГУС [65].

Некоторые авторы считают, что если нет возможности идентифицировать ТМА во время беременности, то, учитывая тяжесть прогноза в неотложных ситуациях при наличии тромбоцитопении и МАГА, следует считать, что это — проявления ТТП, и проводить соответствующую терапию [34, 45].

## Дифференциальный диагноз между наследственной и приобретенной ТТП

При обнаружении дефицита ADAMTS-13 и наличии антител к ADAMTS-13 устанавливается диагноз приобретенной ТТП. При дефиците ADAMTS-13 и отсутствии антител необходимо повторить исследование в ремиссии. Если ADAMTS-13 остается низким и отсутствуют антитела, необходимо исключить наследственную форму ТТП путем проведения секвенирования гена *ADAMTS-13* [45].

## ЛЕЧЕНИЕ ТТП У БЕРЕМЕННЫХ

В британском руководстве по ТТП рекомендовано проводить лечение ТТП на фоне беременности в соответствии с общими рекомендациями по терапии этой болезни [34].

Терапия должна включать **плазмозамены** в объеме 40–60 мл/кг массы в сутки [34]. Необходимый объем плазмы при массе тела пациентки 60 кг составляет

2400–3600 мл в сутки. В случае невозможности немедленной плазмозамени следует проводить инфузии больших доз свежезамороженной плазмы (или криосупернатантной) — 25–30 мл/кг массы в сутки.

Ответ на терапию достигается у 80 % пациенток и соответствует общим результатам лечения [57].

**Глюкокортикостероиды (ГКС).** Несмотря на то, что не доказана необходимость применения ГКС и дезагрегантов при ТТП, многие режимы терапии предлагают их использование наряду с плазмозаменами. ГКС применяются в качестве иммунодепрессантов. Некоторые режимы в дополнение к плазмозаменам с 1-го дня лечения ТТП предусматривают назначение ГКС (преднизолон — 1 мг/кг, метилпреднизолон — 2 мг/кг в/в или пульс-терапия по 1 г в/в в течение 3 дней) [69].

Гормонотерапию продолжают до получения полного ответа, затем медленно снижают дозу до полной отмены препарата [29].

**Ритуксимаб.** При отсутствии полного эффекта на первой линии терапии может обсуждаться назначение ритуксимаба. Обзор литературы, основанный на данных использования ритуксимаба при 231 беременности, показывает способность препарата проникать через плацентарный барьер и вызывать гематологические изменения у плода [70]. Ритуксимаб вводится в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в сочетании с базисной терапией.

Применение ритуксимаба при ТТП, связанной с беременностью, описано у пациентки с рефрактерной ТТП в III триместре. Токсичность для матери и плода не была отмечена [66].

**Дезагреганты** (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты 75–375 мг/сут) назначаются, если количество тромбоцитов больше  $50 \times 10^9/\text{л}$ , часто в сочетании с дипиридамолом (400 мг в сутки) [71].

**Трансфузии эритроцитов** назначаются по клиническим показаниям.

**Трансфузии тромбоконцентрата** обычно противопоказаны, т. к. могут вызывать резкое ухудшение состояния и смерть пациентки. Проводятся только по жизненным показаниям при угрожающих кровотечениях.

**Фолиевая кислота.** При гемолизе имеет место дефицит фолиевой кислоты, что служит показанием к назначению препарата при ТТП.

Ряд больных с тяжелой ОПН нуждаются в проведении **гемодиализа**.

**Эффективность базисной терапии** оценивают через 7 дней лечения. Количество тромбоцитов — наиболее важный параметр оценки результата терапии.

Ответ на терапию определяется:

- устранением неврологических симптомов;
- нормализацией количества тромбоцитов ( $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ );
- восстановлением активности ЛДГ;
- стабилизацией уровня гемоглобина.

Считается целесообразным осуществлять плазмозамени ежедневно до получения ответа, затем — еще в течение как минимум 2 дней [69].

После принятия решения о прекращении плазмозамен следует особенно внимательно следить за динамикой числа тромбоцитов. После отмены плазмозамен может быстро развиться обострение, проявляющееся падением уровня тромбоцитов и требующее возобновления ежедневной плазмотерапии (частота рецидивов — 29–82 %)

[58]. Возможность отказа от плазмозамен у каждой конкретной пациентки определяется индивидуально.

С целью предотвратить ухудшение состояния больной после получения ответа проводится консолидирующая терапия: частота плазмозамен уменьшается до 2–3 раз в неделю. Консолидация выполняется в течение 2–4 нед. [72].

Рефрактерность к базисной терапии фиксируется после 7 дней лечения при наличии персистирующей тромбоцитопении ( $< 150 \times 10^9/\text{л}$ ) [34].

### РИСК РЕЦИДИВА ПРИ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Рецидив — обострение ТТП после достижения ремиссии. Частота рецидивов у пациентов, достигших ремиссии, составляет 11–36 %. У большинства пациентов с тяжелым дефицитом ADAMTS-13 ( $< 5 \%$ ) развивается рецидив. Наличие антител к ADAMTS-13 делает еще более вероятной возможность возникновения рецидивов [73].

Рецидивирование каждые 3 недели характерно для наследственной формы ТТП (синдрома Апшо—Шульмана) [74].

В случае наследственной ТТП риск рецидива во время беременности при отсутствии профилактики составляет 100 % [44, 47]. Профилактическая терапия свежезамороженной плазмой (СЗП), начатая на ранних сроках беременности, позволяет предупредить рецидив. Некоторые авторы считают необходимым сочетать СЗП со стероидами, ацетилсалициловой кислотой [47, 66] и низкомолекулярными гепаринами [66].

Кроме того, беременные с синдромом Апшо—Шульмана должны получать фолиевую кислоту в связи с латентно протекающим гемолизом. Они должны быть иммунизированы против гепатита В [44].

При приобретенной ТТП, по данным регистра Оклахомы, риск рецидива составляет 12 % [67]. Возможно, риск развития рецидива зависит от уровня активности ADAMTS-13 перед и в течение всего периода беременности [68].

### Профилактика рецидивов при наследственной ТТП

В случае наследственной ТТП инфузии плазмы в дозе 10–15 мл/кг каждые 10–20 дней без плазмозамен могут предотвратить развитие рецидивов [34]. В британском руководстве по лечению ТТП при наследственной форме рекомендовано использовать концентрат VIII фактора средней очистки (BPL 8Y) — 15–30 ед./кг [34]. Эксперты Американского общества афереза считают возможным применение криопреципитата, в котором концентрация ADAMTS-13 в 2 раза выше, чем в плазме [75].

Описан клинический случай наследственной ТТП, когда СЗП из-за непереносимости была заменена на антигемофильный фактор (фактор VIII; Коэйт-ДВИ), с сохранением ремиссии [76].

С целью снизить риск рецидива применяется спленэктомия. Существуют данные об эффективности спленэктомии при рефрактерности к плазмозамене. Использование циклоспорина А (2–3 мг/кг) в течение 6 месяцев предотвращает развитие рецидивов у 89 % больных со множественными рецидивами, обеспечивает нормализацию активности ADAMTS-13 и исчезновение или снижение титра антител к ADAMTS-13.

В ряде случаев, особенно при первичном осмотре, возможно отличить ТТП от некоторых заболеваний (ГУС, злокачественная гипертензия, ДВС-синдром).

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Х., 22 лет, госпитализирована по месту жительства 22.08.2012 г. на 30-й неделе беременности с диагнозом: гестоз тяжелой степени, гепатоз беременной. Имели место выраженная слабость, одышка при физической нагрузке, умеренно выраженный геморрагический синдром на нижних конечностях, пастозность голеней. Выявлены анемия, тромбоцитопения, повышение билирубина за счет непрямой фракции, увеличение креатинина и мочевины.

При поступлении в Амурский областной перинатальный центр 25.08.2012 г. состояние средней степени тяжести. Кожный покров, склеры иктеричные, петехиальный геморрагический синдром на коже голеней, груди, в местах внутривенных инъекций. Периферические лимфатические узлы не увеличены, в легких — дыхание по всем полям везикулярное, хрипов нет; тоны сердца ясные, ритм правильный, АД 110/70 мм рт. ст.; масса тела 109 кг. Язык влажный, живот при пальпации мягкий, безболезненный. Матка в нормотонусе, положение плода продольное, предлежащая часть — головка, подвижная. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 132 уд./мин.

Клинический анализ крови от 25.08.2012 г.: гемоглобин — 89 г/л, эритроциты —  $2,7 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $14,5 \times 10^9/л$ , СОЭ — 48 мм/ч, тромбоциты —  $60 \times 10^9/л$ , палочкоядерные нейтрофилы — 3 %, сегментоядерные нейтрофилы — 80 %, лимфоциты — 14 %, моноциты — 3 %.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 6,1 ммоль/л, мочевина — 10,9 ммоль/л, креатинин — 110,3 мкмоль/л (норма до 100 мкмоль/л), билирубин — 53,7–43,4–10,3 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 35 ЕД/л (норма до 31 ЕД/л), АСТ — 93 ЕД/л (норма до 31 ЕД/л), магний — 1,13 ммоль/л (норма 0,66–1,07 ммоль/л), хлориды — 97 ммоль/л (норма 98–108 ммоль/л), натрий — 129 ммоль/л, калий — 4,4 ммоль/л,  $\gamma$ -глутамилтрансфераза — 23 ЕД/л (норма до 31 ЕД/л), щелочная фосфатаза — 313 ЕД/л (норма 70–270 ЕД/л), общий белок — 59 г/л, амилаза — 69 МЕ/л (норма до 100 МЕ/л). Коагулограмма: фибриноген — 5550 мг/л, протромбиновый индекс (ПТИ) — 88 %, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 39 с, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) — 24 мг/мл, индекс ретракции — 0,46, агрегация тромбоцитов — на 22-й секунде (норма 14–18-я секунда).

Клинический анализ мочи от 25.08.2012 г.: удельный вес — 1000, белок — 3,8 г/л, лейкоциты — 4–5 в поле зрения, эритроциты — 2–5 в поле зрения.

УЗИ органов брюшной полости от 25.08.2012 г.: незначительное увеличение левой доли печени (правая доля печени — 152 мм, левая — 77 мм), селезенка не увеличена, повышение эхогенности паренхимы обеих почек.

Фетометрия плода от 25.08.2012 г.: размеры плода соответствуют 30–31-й неделе беременности. Признаки преждевременного созревания плаценты, многоводие.

**Диагноз:** Беременность 30–31 нед. Гестоз тяжелой степени. Гепатоз беременной. Геморрагический синдром.

Хроническая компенсированная плацентарная недостаточность. Многоводие. Анемия средней степени тяжести.

В течение суток больной была проведена предоперационная подготовка, включающая трансфузии отмытых эритроцитов от индивидуально подобранного донора — 600 мл, СЗП — 600 мл, метипред — 500 мг в/в капельно.

26.08.2012 г. больной было проведено родоразрешение путем кесарева сечения.

В течение 1-го дня после операции у больной отмечалось повышение температуры тела до 38 °С, нарастала одышка. Рентгенография грудной клетки: инфильтративные изменения в легочной ткани требуют дифференциальной диагностики между респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ) и двусторонней полисегментарной пневмонией.

Клинический анализ крови от 26.08.2012 г.: гемоглобин — 64 г/л, эритроциты —  $2,3 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $21,7 \times 10^9/л$ , тромбоциты —  $64 \times 10^9/л$ .

Коагулограмма: фибриноген — 4218 мг/л, ПТИ — 105 %, АЧТВ — 31 с, РФМК — 19,0, антитромбин III — 94 %, агрегация тромбоцитов — на 15-й секунде.

Общий анализ мочи от 26.08.12: удельный вес — 1015, белок — 1,2 г/л, эритроциты — 300 в поле зрения.

**Диагноз:** Поздний послеродовый период. Гестоз тяжелой степени. Гепатоз беременных. РДСВ. Двусторонняя нозокомиальная пневмония. ДВС-синдром.

Проводилась терапия антибиотиками, ГКС.

Отмечена отчетливая положительная динамика: нормализовалась температура тела, уменьшилась одышка. 30.08.2012 г. рентгенологическая картина левого легкого нормализовалась, справа — значительно уменьшились интенсивность и объем инфильтрации в нижней доле.

УЗИ органов малого таза: содержимое полости матки — жидкостное, неоднородное; область швов на матке — без особенностей; область придатков — без особенностей. Свободная жидкость в малом тазу определяется в умеренном количестве.

УЗИ брюшной полости: гепатомегалия. Эхопризнаки незначительной спленомегалии. Диффузные уплотнения паренхимы печени. Увеличение диаметра портальной вены. Признаки портальной гипертензии. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется.

КТ органов грудной клетки от 03.09.12: признаки невыраженного двустороннего плеврита.

После разрешения РДСВ на первое место в клинической картине выступил геморрагический синдром вследствие тромбоцитопении и анемического синдрома. Осмотрена гематологом. Проведен анализ морфологии эритроцитов крови — большое количество фрагментированных эритроцитов (шистоцитов). Высказано предположение о ТМА («затянувшемся» HELLP-синдроме, ТТП или ГУС), которую необходимо дифференцировать с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, синдромом Фишера—Эванса.

Больная переведена в отделение гематологии.

Клинический анализ крови от 04.09.12 г.: гемоглобин — 61 г/л, эритроциты —  $2,9 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $26,3 \times 10^9/л$ , тромбоциты —  $25 \times 10^9/л$ , миелоциты — 1 %, палочкоядерные нейтрофилы — 3 %, сегментоядерные нейтрофилы — 68 %, моноциты — 10 %, лимфоциты — 18 %, ретикулоциты — 200%; большое количество фрагментированных эритроцитов.



Биохимический анализ крови: глюкоза — 5,4 ммоль/л, мочеви́на — 16,1 ммоль/л, креатинин — 192 мкмоль/л, АЛТ — 19 ЕД/л, АСТ — 66 ЕД/л, билирубин — 49,6–43,7–5,9 мкмоль/л, общий белок — 52 г/л, альбумин — 25 г/л (норма 35–55 г/л), калий — 4,02 ммоль/л, натрий — 145 ммоль/л, хлорид — 109,9 ммоль/л, фибриноген — 2,2 г/л.

Проба Кумбса (прямая) — отрицательная. Тест Хема — отрицательный. Свободный гемоглобин сыворотки — 1,24 г/л (средняя степень гемолиза).

Коагулограмма: протромбиновое время — 17,5 с (норма 13–17 с), АЧТВ — 19,8 с (норма 25–35 с), антиромбин III — 88 % (норма 80–120 %); агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом — 9,6 (норма 50–75), с коллагеном — 0,85 (норма 50–75), с адреналином — 0,59 (норма 50–70). Заключение: гиперкоагуляция по АЧТВ, умеренная гипофибриногенемия. Все исследования на антифосфолипидный синдром дали отрицательный результат.

Миелограмма от 05.09.2012 г.: гиперплазия эритроидного ростка с признаками мегалобластного типа кроветворения (6 %) с увеличением базофильных нормобластов (16,6 %), дизэритропоэз. Количество мегакарицитов увеличено, отшнуровка тромбоцитов снижена.

Общий анализ мочи от 04.09.2012 г.: удельный вес — 1015, белок — 3 г/л, эритроциты — 20–50 в поле зрения, суточная протеинурия — 0,2 г/л.

Терапия в отделении гематологии: преднизолон — 80 мг внутрь; продолжена антибактериальная терапия; осуществлялись трансфузии отмытых эритроцитов от индивидуально подобранного донора; трансфузии тромбоконцентрата. Самочувствие больной несколько улучшилось.

10.09.2012 г. больная отметила резкое снижение зрения левого глаза. Впервые было отмечено повышение АД до 160/90 мм рт. ст. Осмотрена окулистом: выраженный отек сетчатки в центральной зоне. При КТ головного мозга: признаки незначительно выраженной смешанной гидроцефалии. При УЗИ глазных яблок: OD — локальная отслойка сетчатки (протяженность 10 мм, высотой 2 мм), OS — локальная отслойка сетчатки (протяженность 25 мм, высота 4,5 мм); объемных образований не выявлено.

УЗИ органов малого таза: послеоперационный период, гематометра (скопление крови в полости матки).

12.09.2012 г. больной выполнена вакуум-аспирация из полости матки. Удалено 30 мл мягких сгустков крови.

Клинический анализ крови от 12.09.2012 г.: гемоглобин — 70 г/л, эритроциты —  $2,8 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $18,5 \times 10^9/л$ , тромбоциты —  $25 \times 10^9/л$ .

На основании наличия тромбоцитопении, приобретенной гемолитической анемии неиммунного характера, почечной недостаточности, тромботических осложнений (отслойка сетчатки), наличия большого количества фрагментированных эритроцитов во всех анализах крови больной был установлен **диагноз**: Тромботическая микроангиопатия. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Микроангиопатическая гемолитическая анемия. Почечная недостаточность. Поражение легких (РДСВ), печени (повышение аминотрансфераз, гепатомегалия, признаки портальной гипертензии), отслойка сетчатки. аГУС (?). Вторичный изометрический тремор в мышцах верхнего плечевого пояса. Вторичная вегета-

тивная дисфункция по смешанному типу. Ретинопатия (макулярный и парамакулярный отеки) сетчатки OD. Артериальная гипертензия II стадии, риск III. Хроническая сердечная недостаточность I степени. Функциональный класс I.

С 12.09.2012 г. больной проводились сеансы плазмозамены 40 мл/кг в сутки ежедневно, назначены гепатопротекторы, доза преднизолона оставлена прежней — 80 мг/сут, осуществлялась коррекция АД и т. д.

Динамика количества тромбоцитов на фоне ежедневного проведения сеансов плазмозамены: от  $40 \times 10^9/л$  до  $160 \times 10^9/л$ . Без трансфузий тромбоконцентратов разрешился геморрагический синдром, улучшилось зрение (больная начала различать мелкие детали), уменьшилась слабость, одышка перестала беспокоить, снизился билирубин, исчезла желтуха кожи и склер.

Начато снижение дозы преднизолона по 5 мг 1–2 раза в неделю до полной отмены. С 18.09.2012 г. предпринята попытка уменьшить частоту плазмозамен до 2 раз в неделю. С 25.09 по 28.09.2012 г. плазмозамены не проводились. Самочувствие больной не ухудшилось, но число тромбоцитов снизилось до  $50 \times 10^9/л$  (24.09.2012 г.).

В связи с сохранением тромбоцитопении 28.09.2012 г. вновь начаты сеансы плазмозамены из расчета 40 мл/кг в сутки. После возобновления ежедневных сеансов плазмозамены самочувствие больной и показатели анализов крови улучшились.

Выполнено 4 введения ритуксимаба в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> с интервалом 1 нед.

13.10.2012 г. состояние больной — удовлетворительное. Биохимический анализ крови — без особенностей. Признаков геморрагического синдрома на коже и видимых слизистых нет. Кожные покровы и склеры обычной окраски.

Динамика количества тромбоцитов на фоне ежедневного проведения сеансов плазмозамены: от  $80 \times 10^9/л$  до  $180 \times 10^9/л$ .

21.10.2012 г. в анализе крови выявлена тромбоцитопения (тромбоциты —  $40 \times 10^9/л$ ). 22.10.2012 г. выполнена плазмозамена в объеме 1160 мл. В контрольном анализе крови — тромбоцитопения. В клиническом анализе крови от 24.10.2012 г. — анемия (гемоглобин — 82 г/л), тромбоцитопения ( $85 \times 10^9/л$ ), наличие единичных шистоцитов.

Проведено 3 сеанса плазмозамены. Клинический анализ крови от 29.10.12: эритроциты —  $3,36 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 106 г/л, лейкоциты —  $8,1 \times 10^9/л$ , тромбоциты —  $268 \times 10^9/л$ , шистоцитов нет. Уровень активности ADAMTS-13 составил 58 % (после 3 сеансов плазмозамены).

С 01.11.2012 г. пациентка находилась на лечении в одной из клиник г. Москвы. **Диагноз** тромботической тромбоцитопенической пурпуры, связанной с беременностью, подтвержден. Отмечалось снижение числа тромбоцитов до  $36 \times 10^9/л$  и уровня гемоглобина до 86 г/л. Уровень активности ADAMTS-13 < 5 %. Был получен эффект от терапии плазмаферезом (8 сеансов).

08.01.2013 г. больная вновь госпитализирована в гематологическое отделение Амурской областной клинической больницы. Клинически ухудшения не отмечалось. Имелись лишь единичные петехии на коже нижних конечностей. В клиническом анализе крови: эритроциты —  $3,17 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 92 г/л,

лейкоциты —  $5,2 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты —  $50 \times 10^9/\text{л}$ , шистоциты — единичные.

Учитывая рецидивирующее течение болезни, неэффективность иммуносупрессивной терапии (ГКС, ритуксимаб), высказано предположение о наследственной форме ТТП. Решено дальнейшее лечение проводить трансфузиями СЗП с последующей поддерживающей терапией.

Проведено 3 трансфузии СЗП по 300 мл, после чего отмечалась быстрая нормализация клинического и биохимического анализов крови: эритроциты —  $3,56 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 106 г/л, лейкоциты —  $6,6 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты —  $350 \times 10^9/\text{л}$ , шистоцитов нет, билирубин — в пределах нормальных значений.

В связи с быстрым достижением полной ремиссии после введения СЗП было принято решение проводить поддерживающую терапию СЗП по 500 мл 2 раза в неделю. Этой дозы оказалось достаточно для поддержания удовлетворительных показателей крови. С января 2013 г. на фоне указанной выше поддерживающей терапии СЗП рецидивов заболевания не было. С июня 2013 г. постепенно интервал между введениями СЗП был увеличен до 1–2 нед. Клинический анализ крови от августа 2013 г. — в пределах нормальных значений, шистоцитов не обнаружено.

В декабре 2013 г. выполнено исследование по определению ингибитора ADAMTS-13 (в образце плазмы, заготовленном в декабре 2012 г. во время рецидива болезни) — ингибитор не обнаружен.

За больной ведется динамическое наблюдение. Ребенок здоров, растет и развивается нормально.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное наблюдение демонстрирует трудность диагностики ТТП у беременных. Начало болезни: тромбоцитопения, МАГА и повышение АСТ — **критерии HELLP-синдрома**. Примененная тактика срочного родоразрешения с предварительным введением СЗП и ГКС обеспечила рождение здорового ребенка.

Однако родоразрешение не привело к улучшению состояния больной: нарастали тромбоцитопения, петехии на коже конечностей и живота, симптомы поражения почек (повышение уровня креатинина до 192 ммоль/л), отслойка сетчатки. На основании МАГА и тромбоцитопении, прогрессирующих после родоразрешения, установлен клинический диагноз ТТП. Начатые плазмазамены привели к быстрому эффекту — нормализации количества тромбоцитов после 4 сеансов. При попытке отмены плазмазамен отмечалось снижение числа тромбоцитов, что послужило основанием для усиления иммуносупрессивной терапии ритуксимабом.

В дальнейшем зафиксировано еще три эпизода тромбоцитопении, что свидетельствовало о рецидивирующем характере ТТП. В октябре после трех плазмазамен (40 мл/кг) активность ADAMTS-13 составила 58 %. Такая активность может быть при ремиссии аутоиммунной ТТП. С другой стороны, в литературе есть сообщения о повышении активности ADAMTS-13 у больных с наследственной ТТП при поддерживающей терапии СЗП. Определении ADAMTS-13 при очередном рецидиве выявило резкое снижение активности фермента (< 5 %), что подтвердило диагноз ТТП. Было выполнено исследование

для определения ингибитора ADAMTS-13 — антитела не обнаружены.

Вопрос о дифференциальной диагностике между наследственной и приобретенной аутоиммунной формами ТТП остался нерешенным. Следовательно, остается открытым и вопрос о дальнейшей тактике лечения. При наследственной ТТП рекомендуются инфузии СЗП с интервалом, который подбирается индивидуально. При приобретенной аутоиммунной ТТП требуется усиление иммуносупрессивной терапии (циклоsporин А, винкристин, спленэктомия и т. д.).

Предпринятая попытка лечения больной инфузиями СЗП оказалась успешной. Учитывая отсутствие рецидива с января 2013 г., наиболее вероятен диагноз наследственной ТТП (синдрома Апшо—Шульмана). Для окончательной верификации диагноза необходимо провести секвенирование гена *ADAMTS-13*.

### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ahmed S., Siddiqui R.K., Siddiqui S.A. et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy. *Postgrad. Med. J.* 2002; 78(923): 520–5.
2. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Mount Sinai J. Med.* 2003; 70(5): 353–5.
3. Шлегель Н. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура: патогенез и терапевтические подходы. *Гематология и трансфузиология*. 1998; 3: 24–6.  
[Shlegel' N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis and therapeutic approaches. *Gematologiya i transfuziologiya*. 1998; 3: 24–6. (In Russ.)]
4. Camous L., Veyradier A., Darmon M. et al. Macrovascular thrombosis in critically ill patients with thrombotic micro-angiopathies. *Intern. Emerg. Med.* 2012 Oct 7. [Epub ahead of print] PMID: 23054401.
5. Moake J.L., Rudy C.K., Troll J.H. et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307(23): 1432–5.
6. Furlan M., Robles R., Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*. 1996; 87(10): 4223–34.
7. Tsai H.-M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*. 1996; 87(10): 4235–44.
8. Furlan M., Robles R., Galbusera M. et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(22): 1578–84.
9. Tsai H.-M., Lian E.Ch.-Y. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(22): 1585–94.
10. Fujikawa K., Suzuki H., McMullen Br., Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*. 2000; 98(6): 1662–6.
11. Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C. et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001; 413(6855): 488–94.
12. Bianchi V., Robles R., Alberio L. et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002; 100(2): 710–3.
13. Studt J.-D., Kremer Hovinga J.A., Alberio L. et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity in thrombotic microangiopathies: diagnostic experience 2001/2002 of a single research laboratory. *Swiss. Med. Wkly.* 2003; 133(23–24): 325–32.
14. Wyrick-Glatzel J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and ADAMTS-13: New insights into pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Lab. Med.* 2004; 35(12): 733–40.
15. George J.N., Terrell D.R., Swisher K.K., Vesely S.K. Lessons learned from the Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome Registry. *J. Clin. Apheresis* 2008; 23(4): 129–37.
16. Terrell D.R., Williams L.A., Vesely S.K. et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic

- patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3(7): 1–5.
17. *Kremer Hovinga J.A., Vesely S.K., Terrell D.R. et al.* Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010; 115(8): 1500–11.
  18. *Lotta L.A., Wu H.M., Musallam K.M., Peyvandif F.* The emerging concept of residual ADAMTS13 activity in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Rev.* 2013; 27(2): 71–6.
  19. *George J.N., Chen Q., Deford C.C., Al-Nouri Z.* Ten patient stories illustrating the extraordinarily diverse clinical features of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and severe ADAMTS13 deficiency. *J. Clin. Apher.* 2012; 27(6): 302–11.
  20. *Zhan H., Streiff M.B., King K.E., Segal J.B.* Thrombotic thrombocytopenic purpura at the Johns Hopkins Hospital from 1992 to 2008: clinical outcomes and risk factors for relapse. *Transfusion.* 2010; 50(4): 868–74.
  21. *Медведев П.В., Пивник А.В., Гласко Е.Н., Прасолов Н.В.* Описание случая тромботической тромбоцитопенической пурпуры. *Проблемы гематологии.* 1998; 3: 46–9.  
[Medvedev P.V., Pivnik A.V., Glasko E.N., Prasolov N.V. Report of a case of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Problemy gematologii.* 1998; 3: 46–9. (In Russ.)]
  22. *Филатов Л.Б., Спиринов А.В.* Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (описание двух случаев). *Терапевтический архив.* 2005; 77(7): 81–3.  
[Filatov L.B., Spirin A.V. Thrombotic thrombocytopenic purpura (description of 2 cases). *Terapevticheskiy arkhiv.* 2005; 77(7): 81–3. (In Russ.)]
  23. *Amorosi E.L., Ullmann J.E.* Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine.* 1966; 45(2): 139–60.
  24. *Scully M., Yarranton H., Liesner R. et al.* Regional UK TTP Registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br. J. Haematol.* 2008; 142(5): 819–26.
  25. *George J.N.* How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010; 116(20): 4060–9.
  26. *Wahla A.S., Ruiz J., Noureddine N. et al.* Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura. A single center experience and literature review. *Eur. J. Haematol.* 2008; 81(4): 311–6.
  27. *Patschan D., Witzke O., Duhrsen U. et al.* Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies - clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21(6): 1549–54.
  28. *Sane D.C., Streer N.P., Owen J.* Myocardial necrosis in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology and rationale for specific therapy. *Eur. J. Haematol.* 2009; 82(2): 83–92.
  29. *Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.A. et al.* Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian apheresis study group. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(6): 393–7.
  30. *Moake J.L.* Thrombotic microangiopathies. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(8): 589–600.
  31. *Thompson C.E., Damon L.E., Ries C.A., Linker C.A.* Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood.* 1992; 80(8): 1890–5.
  32. *Филатов Л.Б.* Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. В кн.: *Редкие гематологические болезни и синдромы.* Под ред. М.А. Волковой. М.: Практическая медицина, 2011: 32–51.  
[Filatov L.B. Thrombotic thrombocytopenic purpura. In: Volkova M.A., ed. *Redkie gematologicheskie bolezni i sindromy.* (Rare hematological diseases and syndromes.) Moscow: Prakticheskaya meditsina Publ.; 2011. pp. 32–51. (In Russ.)]
  33. *Sadler J.E., Poncz M.* Antibody-mediated thrombotic disorders: idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia. In: *Williams Hematology*, 7th edition. McGraw-Hill Medical, 2007: 2031–54.
  34. *Scully M., Hunt B.J., Benjamin S. et al.* Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br. J. Haematol.* 2012; 158(3): 323–35.
  35. *Tsai H.M.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2013; 27(3): 565–84.
  36. *Schulman I., Pierce M., Lukens A., Currimbhoy Z.* Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood.* 1960; 16(1): 943–57.
  37. *Upshaw J.D. Jr.* Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298(24): 1350–2.
  38. *Moatti-Cohen M., Garrec C., Wolf M. et al.* Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012; 119(24): 5888–97.
  39. *George J.N.* Forecasting the future for patients with hereditary TTP. *Blood.* 2012; 120(2): 243–4.
  40. *Mansouri Taleghani M., von Krogh A.S., Fujimura Y. et al.* Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. *Hamostaseologie.* 2013; 33(2): 138–43.
  41. *Fujimura Y., Matsumoto M., Isonishi A. et al.* Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 1: 283–301.
  42. *Lotta L.A.* Pathophysiology of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: the "Two-Hit" paradigm. Leiden University Press, 2012.
  43. *Loirat C., Girma J.P., Desconclois C. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24(1): 19–29.
  44. *Martin J.N. Jr., Bailey A.P., Rehberg J.F. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955–2006. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199(2): 98–104.
  45. *Veyradier A., Stepanian A., Coppo P.* ADAMTS 13, thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy. *Heredit. Genet.* 2012: S1-002.
  46. *Gerth J., Schleussner E., Kentouche K. et al.* Pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb. Haemost.* 2009; 101(2): 248–51.
  47. *Fujimura Y., Matsumoto M., Kokame K. et al.* Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br. J. Haematol.* 2009; 144(5): 742–54.
  48. *Khanna A., McCullough P.A.* Malignant hypertension presenting as hemolysis, thrombocytopenia, and renal failure. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003; 4(4): 255–9.
  49. *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): 530–4.
  50. *Баркаган З.С.* Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. 528 с.  
[Barkagan Z.S. *Gemorragicheskie zabolevaniya i sindromy.* (Hemorrhagic diseases and syndromes.) Moscow: Meditsina Publ.; 1988. 528 p.]
  51. *Besbas N., Karpman D., Landau D. et al.* A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int.* 2006; 70(3): 423–31.
  52. *George J.N.* Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(18): 1927–35.
  53. *Hunt L., Li X., James J. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and systemic lupus erythematosus (SLE): distinct but potentially overlapping syndromes. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2004; 104(11): Abstract 858.
  54. *Nabhan C., Kwaan H.C.* Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2003; 17(1): 177–99.
  55. *Шифман Е.М.* Преэклампсия. Эклампсия. HELLP-синдром. Петрозаводск: ИнтелТек, 2002. 432 с.  
[Shifman E.M. *Preeklampsiya. Eklampsiya. HELLP-sindrom.* (Pre-eclampsy. Eclampsy. HELLP-syndrome.) Petrozavodsk: IntelTek Publ.; 2002. 432 p.]
  56. *Weinstein L.* Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 142(2): 159–67.
  57. *McCrae K.R.* Thrombocytopenia in Pregnancy. *ASH Education Program Book.* 2010; 1: 397–402.
  58. *George J.N.* How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2000; 96(4): 1223–9.
  59. *Fakhouri F., Roumenina L., Provot F. et al.* Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21(5): 859–67.
  60. *Кирсанова Т.В., Меркушева Л.И., Козловская Н.А. и др.* Атипичный гемолитико-уремический синдром при беременности: особенности течения, сложности диагностики, подходы к терапии. *Акушерство и гинекология.* 2013; 6: 70–5.  
[Kirsanova T.V., Merkusheva L.I., Kozlovskaya N.A. et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome during pregnancy: its course, difficulties in diagnosing, treatment approaches. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2013; 6: 70–5. (In Russ.)]
  61. *Loirat C., Fremeaux-Bacchi V.* Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2011; 6: 60.
  62. *Zschiedrich S., Prager E.P., Kuehn E.W.* Successful treatment of the postpartum atypical hemolytic uremic syndrome with eculizumab. *Ann. Intern. Med.* 2013; 159(1): 76.
  63. *Delmas Y., Bordes C., Loirat C. et al.* Post-partum atypical haemolytic-uraemic syndrome treated with eculizumab: terminal complement activity assessment in clinical practice. *Clin. Kidney J.* 2013; 6(2): 243–4.
  64. *Keiser S.D., Boyd K.W., Rehberg J.F. et al.* A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012; 25(7): 1059–63.
  65. *Feng S., Eyler S.J., Zhang Y. et al.* Partial ADAMTS13 deficiency in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2013; 122(8): 1487–93.
  66. *Scully M., Starke R., Lee R. et al.* Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2006; 17(6): 459–63.
  67. *George J.N., Vesely S.K., Terrell D.R. et al.* The Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome Registry. *Hamostaseologie.* 2013; 33: 105–12.
  68. *Raman R., Yang S., Wu H.M., Cataland S.R.* ADAMTS13 activity and the risk of thrombotic thrombocytopenic purpura relapse in pregnancy. *Br. J. Haematol.* 2011; 153(2): 277–9.

69. Allford S.L., Hunt B.J., Rose P. et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br. J. Haematol.* 2003; 120(4): 556–73.
70. Chakravarty E.F., Murray E.R., Kelman A., Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011; 117(5): 1499–506.
71. Coppo P., Bussel A., Charrier S. et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82(1): 27–38.
72. George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura — hemolytic uremic syndrome Newsletter. TTP-HUS 1999; 5 August. <http://moon.ouhsc.edu/jgeorge/TTPNEWS5.htm>
73. Jin M., Casper T.C., Cataland S.R. et al. Relationship between ADAMTS-13 activity in clinical remission and the risk of TTP relapse. *Br. J. Haematol.* 2008; 141(5): 651–8.
74. Sadler J.E., Moake J.L., Miyata T., George J.N. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *ASH Education Program Book.* 2004: 407–23.
75. Sarode R., Bandarenko N., Brecher M.E. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J. Clin. Apher.* 2013 Oct 17. PMID: 24136342.
76. Naik S., Mahoney D.H. Successful Treatment of Congenital TTP With a Novel Approach Using Plasma-derived Factor VIII. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013; 35(7): 551–3.

