



Зуховицкая Е.В.¹, Кабаева Е.Н.²✉, Цвирко Д.Г.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура: этиопатогенез, диагностика и терапия (обзор)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Зуховицкая Е.В. – концепция и дизайн, систематический поиск литературы, написание текста; Кабаева Е.Н. – концепция и дизайн, систематический поиск литературы, написание текста; Цвирко Д.Г. – концепция и дизайн, редактирование статьи, написание резюме.

Подана: 04.04.2023

Принята: 13.11.2023

Контакты: kate_kabaeva@mail.ru

Резюме

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – одна из тромботических микроангиопатий. В основе патогенеза заболевания лежат наследственный или, чаще, приобретенный дефицит плазменной металлопротеиназы ADAMTS-13, накопление гигантских мультимеров фактора Виллебранда, активация тромбоцитарного тромбообразования, блокада микроциркуляции в органах, тромбоцитопения потребления, микроангиопатическая гемолитическая анемия.

Лабораторная диагностика тромботической тромбоцитопенической пурпуры наряду с оценкой клинической симптоматики, выявлением тромбоцитопении и лабораторных маркеров внутрисосудистого гемолиза неиммунного генеза базируется на обнаружении дефицита ADAMTS-13, наличия и титра его иммунного ингибитора. Терапия заболевания базируется на применении плазмообмена в сочетании с иммуносупрессивной терапией глюкокортикостероидами и ритуксимабом, а также на применении препаратов, блокирующих взаимодействие тромбоцитов с фактором Виллебранда.

Ключевые слова: тромботические микроангиопатии, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ADAMTS-13, плазмообмен, иммуносупрессивная терапия



Zukhovitskaya H.¹, Kabayeva K.²✉, Tsvirko D.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Etiopathogenesis, Diagnosis and Therapy (A Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Zukhovitskaya H. – concept and design, systematic literature search, writing the text; Kabayeva K. – concept and design, systematic literature search, text writing; Tsvirko D. – the concept and design, editing the article, writing an abstract.

Submitted: 04.04.2023

Accepted: 13.11.2023

Contacts: kate_kabaeva@mail.ru

Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura is one of the thrombotic microangiopathies. The pathogenesis of the disease is based on hereditary or more often acquired deficiency of plasma metalloproteinase ADAMTS-13, accumulation of giant von Willebrand factor multimers, activation of platelet thrombus formation, blockade of microcirculation in organs, consumption thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia. The diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura, along with the assessment of clinical symptoms, the detection of thrombocytopenia and laboratory markers of non-immune intravascular hemolysis, is based on the detection of ADAMTS-13 deficiency, the presence and titer of its immune inhibitor. Therapy of the disease is based on the use of plasma exchange in combination with immunosuppressive therapy with glucocorticosteroids and rituximab, as well as on the use of drugs that block the interaction of platelets with von Willebrand factor.

Keywords: thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS-13, plasma exchange, immunosuppressive therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Тромботические микроангиопатии (ТМА) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, имеющих различный патогенез, но сходные клинические проявления: неиммунная микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), тромбоцитопения потребления и ишемические повреждения органов, связанные с поражением сосудов микроциркуляторного русла (чаще всего – почек и головного мозга, реже – сердца, легких, печени, поджелудочной железы, кишечника, а также кожи и глаз) с возможностью развития полиорганной недостаточности [1].

Актуальность проблемы ТМА обусловлена ростом распространенности этой формы патологии в мире, неблагоприятным прогнозом при естественном течении (тяжелое или катастрофическое течение с быстрым развитием терминальной почечной или полиорганной недостаточности). ТМА в акушерской практике ассоциирована с высокой материнской и перинатальной смертностью. ТМА – основная

причина острого повреждения почек во время беременности и в послеродовом периоде и характеризуется неблагоприятным почечным прогнозом (75% пациенток, перенесших ТМА, в течение года достигают терминальной ХПН и гемодиализа) [2]. Немаловажный негативный фактор – недостаточная информированность врачей (по данным немецкого регистра, своевременная диагностика атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) – менее недели – была у 30% пациентов) [3].

ТМА – группа заболеваний, объединенных общностью клинических проявлений и гистологической картиной поражения микроциркуляторного русла, различающихся по патогенетическим механизмам [2, 3].

Клинические проявления ТМА: микроангиопатическая гемолитическая анемия неиммунного генеза (механический гемолиз) с высоким уровнем активности (содержания) ЛДГ, низким уровнем гаптоглобина, шизоцитозом; ишемическое поражение внутренних органов как результат блокады микроциркуляции (поражение почек, ЦНС, сердца, кишечника); тромбоцитопения потребления и кровоточивость.

Гистологическая картина ТМА состоит в повреждении эндотелия в виде отека эндотелиальных клеток, их отслойке от базальной мембраны, расширении субэндотелиального пространства и отложении в нем детрита и фибрина; в артериолах и капиллярах образуются тромбы – вплоть до полной их окклюзии. Морфологические изменения неспецифичны и одинаковы при различных формах ТМА [1, 2].

ТМА классифицируют на первичные и вторичные.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), в основе которой лежит тромбообразование в микроциркуляторном русле органов и тканей, опосредованное сверхкрупными мультимерами фактора фон Виллебрандта (ФВ) в условиях дефицита металлопротеиназы ADAMTS-13 (активность <10%). Первичная ТТП может быть наследственной (синдром Апшоу – Шульмана) – результат генетически детерминированного дефицита ADAMTS-13 (5% от всех случаев ТТП) – и приобретенной. Приобретенная ТТП – это иммуноопосредованная форма вследствие выработки антител к металлопротеиназе ADAMTS-13 [4].

К первичным ТМА также относят типичный гемолитико-уремический синдром (ГУС), который может быть вызван кишечной инфекцией, так называемый STEC-ГУС – наиболее частая форма, на долю которой приходится почти 90% случаев заболевания [4, 5]. Другой вариант ГУС – это атипичный гемолитико-уремический синдром, в основе которого лежит неконтролируемая активация системы комплемента.

Вторичные ТМА связаны с беременностью и родами (преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром), аутоиммунными заболеваниями (антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка); злокачественными опухолями, инфекциями (ВИЧ, грипп А (H1N1), SARS-CoV-2, сепсис, септический шок), трансплантацией органов и тканей, лекарственной терапией (противоопухолевые препараты и иммунодепрессанты, пероральные контрацептивы, антитромбоцитарные препараты и др.) [5, 6].

■ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

Эпидемиология ТТП

Первичная заболеваемость ТТП составляет от 2 до 6 случаев на 1 млн в год в общей популяции. Пик заболеваемости приходится на возраст 30–50 лет, первый эпизод ТТП редко встречается у лиц моложе 18 лет (около 10%), женщины заболевают чаще, особенно афроамериканки (соотношение мужчин к женщинам 1:3,5).



Предрасполагающими факторами являются также ожирение, HLA-DRB1*11. Летальность при своевременной и современной терапии (терапевтический плазмообмен, глюкокортикостероиды и ритуксимаб) снизилась с 90% до 10–20%. Риск рецидива заболевания составляет 40% [7].

Патогенез ТТП

Функция металлопротеиназы ADAMTS-13 состоит в расщеплении гигантских мультимеров фактора Виллебранда (ФВ), обладающих высокой тромбоцитарной активностью, на более мелкие фрагменты, циркулирующие в крови. На фоне дефицита ADAMTS-13 происходит накопление гигантских мультимеров ФВ и неконтролируемое тромбоцитарное тромбообразование с блокадой микроциркуляторного русла, ишемическими повреждениями тканей и органов, развитием тромбоцитопении, потребления и повреждением эритроцитов в заблокированных микротромбах в сосудах (рис. 1).

ADAMTS-13 поступает в кровоток из печени, кроме того, синтезируется в эндотелиальных клетках, подоцитах и клетках глии. Время полужизни составляет 2–3 дня. Концентрация его в плазме 0,7–1,4 мг/л. Субстратом ADAMTS-13 является только ФВ. В норме активность ADAMTS-13 составляет 80–100%. Для связывания ФВ с ADAMTS-13 необходимо, чтобы молекула ADAMTS-13 развернулась, а это происходит только в микрососудах с высокой скоростью кровотока (мозг, сердце). ADAMTS-13 инактивируется тромбином и фактором XI. Снижение активности ADAMTS-13 <10% наблюдается при приобретенной ТТП, его снижение <5% – при синдроме Апшоу – Шульмана. Снижение ADAMTS-13 <50% наблюдается при сепсисе, опухолях, трансплантации, остром панкреатите, ДВС крови, циррозе печени, аутоиммунных заболеваниях [7].

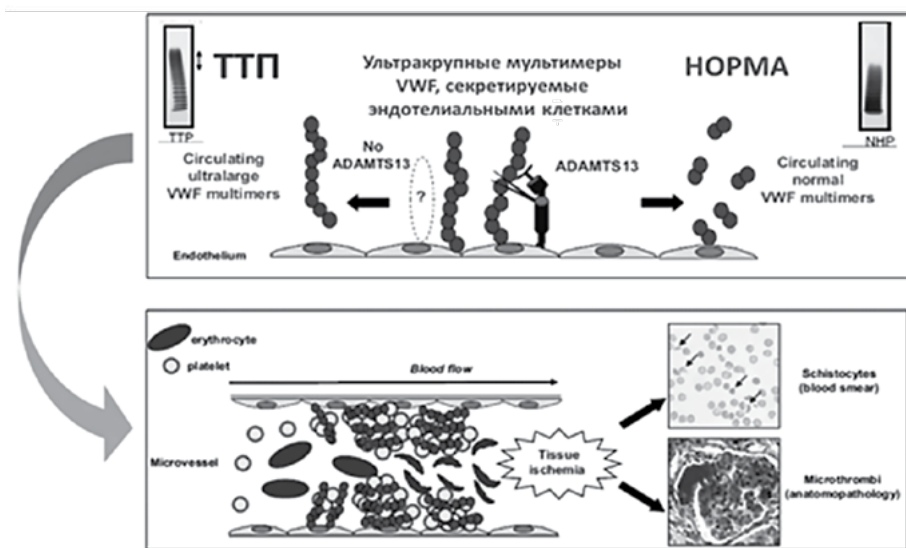


Рис. 1. Патогенез ТТП
Fig. 1. Pathogenesis of TTP

В основе тяжелого дефицита ADAMTS-13 лежит образование антител к ADAMTS-13 (иммунная ТТП) или мутации гена, кодирующего ADAMTS-13. По данным французского регистра, включающего 772 взрослых пациентов с ТТП, идиопатическая ТТП составила 49%, а 51% – вторичная ТТП, вызванная разными причинами. Из них на долю инфекций как провоцирующего фактора пришлось 12%, аутоиммунных заболеваний – 11,5%, беременности – 9%, онкологии – 8%, трансплантации органов и костного мозга – 3,5%, ВИЧ – 3% и лекарственных препаратов – 1,5%. Одним из механизмов развития ТТП является увеличение секреции ФВ из эндотелиоцитов. К числу факторов, усиливающих секрецию ФВ, относят активные формы кислорода и тромбин [7, 8]. При ТТП поражение происходит прежде всего в тех органах, где есть высокая скорость кровотока (напряжение сдвига), к ним относятся сердце и головной мозг, именно в этих органах с высокой скоростью кровотока происходит раскрытие конформационной структуры молекулы ADAMTS-13 и взаимодействие с ней ингибиторных антител.

Формы ТТП

Врожденная форма ТТП, или синдром Апшоу – Шульмана, – генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями гена ADAMTS-13.

Иммуноопосредованная ТТП – это приобретенная форма ТТП, в основе патогенеза которой лежит появление антител к ADAMTS-13.

Первичная иммуноопосредованная ТТП – приобретенная форма ТТП, при которой не находят заболеваний или причин, вызвавших образование аутоантител к ADAMTS-13.

Вторичная иммуноопосредованная ТТП – приобретенная форма ТТП, при которой не выявляются заболевания (системная красная волчанка, ВИЧ, инфекция и др.) или причины (беременность, препараты и др.), приведшие к образованию антител к ADAMTS-13 [9, 10].

ТТП и беременность

Во время беременности отмечено снижение активности ADAMTS-13, наиболее выраженное во 2–3-м триместре. К концу беременности активность ADAMTS-13 составляет в среднем 52%. В исследовании на популяции здоровых беременных женщин было показано, что активность ADAMTS-13 после 36 недель может составлять 22–29% [10].

Именно поэтому в 80% случаев ТТП развивается во II–III триместрах (медиана 23 нед.), что связано с максимально высокими в этих сроках гестации показателями ФВ (200–500%) и минимальными значениями активности ADAMTS-13 (50%). Причем врожденная форма ТТП (синдром Апшоу – Шульмана) зачастую впервые проявляется на фоне беременности в условиях физиологического дефицита ADAMTS-13 [11].

Во французском исследовании было показано, что среди 67 беременных пациенток с подтвержденной ТТП синдром Апшоу – Шульмана встречался в 37%, а у первобеременных в 45%, это говорит о том, что генетический дефект может проявляться впервые только во время беременности [12].

Известно, что сниженная в I триместре активность ADAMTS-13 (<30%) в 3 раза повышает риск осложненного течения беременности и в 1,5 раза повышает риск



Таблица 1
Физиологическое снижение активности ADAMTS-13 при беременности
Table 1
Physiological decrease in ADAMTS-13 activity during pregnancy

Период	ADAMTS-13, % Среднее (разброс)	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Среднее (разброс)
Небеременные женщины	74 (36–114)	282 (165–461)
6–11 нед.	47 (50–123)	282 (157–447)
12–16 нед.	72 (30–116)	255 (83–537)
17–23 нед.	65 (28–83)	252 (80–584)
24–28 нед.	61 (30–88)	271 (140–541)
29–35 нед.	65 (28–95)	285 (156–559)
36–40 нед.	68 (29–87)	277 (182–444)
Ранний послеродовой	52 (22–89)	292 (92–507)
Поздний послеродовой	102 (67–161)	301 (138–592)

выкидыша. Наличие анти-ADAMTS-13 антител повышает в 6,6 раза риск осложненного течения беременности, включая преэклампсию, и в 4,1 раза – риск выкидыша [12, 13]. У беременных с ТТП чаще по сравнению с небеременными с ТТП возникают неврологические осложнения и поражение сердца, выше риск летальности в 3,5 раза [12].

ТТП и сепсис

Самым частым провоцирующим фактором ТТП в исследованиях была инфекция, возбудителями которой были *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Описаны случаи сепсиса, вызванного *Acinetobacter baumannii*, осложнившегося ТТП, где активность ADAMTS-13 была низкой (<50%). Это связано со снижением синтеза ADAMTS-13 у септических пациентов, с одной стороны, и системным и постоянным выделением гигантских мультимеров ФВ под влиянием провоспалительных цитокинов, приводящим к потреблению ADAMTS-13, – с другой. При этом было показано, что активность ADAMTS-13 обратно коррелирует с тяжестью сепсиса [13].

В ретроспективном французском исследовании 165 пациентов с различными формами ТМА (ГУС, аГУС, ТТП) у 69% из них развитию ТМА предшествовала инфекция [14]. В этом исследовании авторы сделали вывод о том, что наиболее частой причиной ТМА с умеренным дефицитом ADAMTS-13 (11–40%) является сепсис. Умеренный дефицит ADAMTS-13 ассоциируется с плохим прогнозом и является маркером активности заболевания.

Диагностика ТТП

Диагностика ТТП основана на клинических и лабораторных данных (рис. 2).

В клинической картине ТТП главными являются микроангиопатический гемолиз (повышение активности либо содержания ЛДГ, ретикулоцитов, появление шизоцитов и снижение гаптоглобина при наличии отрицательной пробы Кумбса) и тромбоцитопения потребления. Классическая пентада (лихорадка, анемия, тромбоцитопения, неврологические нарушения и почечное повреждение) встречается только в 5%, а спектр поражения органов-мишеней и степень тяжести этого поражения

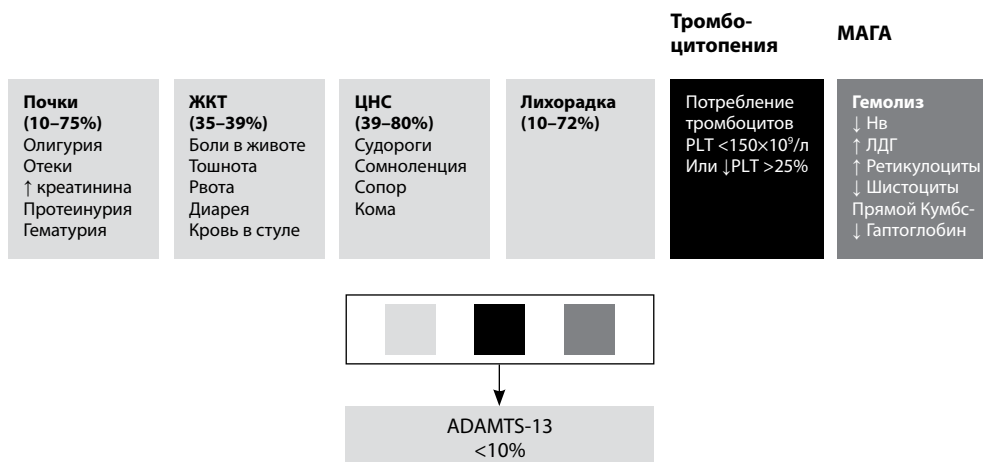


Рис. 2. Диагностика тромботической тромбоцитопенической пурпуры
Fig. 2. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura

чрезвычайно вариабельны. Обнаружение снижения активности ADAMTS-13 <10% позволяет подтвердить диагноз ТТП [8, 9].

Анемия, тромбоцитопения, геморрагический синдром встречаются при ТТП в 100% случаев. Выраженность геморрагического синдрома прежде всего связана с активностью ADAMTS-13. Чем ниже активность ADAMTS-13, тем более выражен геморрагический синдром. При ТТП поражаются органы с высокой скоростью кровотока, там, где создается высокое напряжение сдвига, необходимое для раскрытия конформационной структуры ADAMTS-13 [9]. Поражение сердца встречается в 100% случаев ТТП и прежде всего в виде увеличения тропонина, которое выявляется, по данным французских авторов, у 60% пациентов, появление жизнеугрожающих аритмий, ишемических повреждений миокарда [13]. Так же часто появляются неврологические нарушения: нарушение сознания (ступор и кома), появление галлюцинаций, судорог, афазии, выявление при МРТ ишемических инсультов, на фоне тромбоцитопении – геморрагических инсультов. Тяжесть неврологических нарушений связана с активностью ADAMTS-13.

Повреждение почек наблюдается у большинства пациентов, однако это повреждение редко достигает терминальной стадии почечной недостаточности.

При подозрении на ТТП прежде всего необходимо подтвердить неиммунный характер гемолиза (шизоцитоз, снижение гаптоглобина, обязательно отрицательная проба Кумбса) и нормальные показатели скрининговой коагулограммы. Необходим ежедневный контроль указанных параметров. Шизоциты – это фрагменты эритроцитов, подтверждающие микроангиопатический характер гемолиза, имеют размеры меньше, чем эритроциты, форму в виде полумесяца, шлема (каска), треугольника. Референсные значения шизоцитов при визуальном подсчете (глазами) 0–0,27%.

Кроме того, в ситуациях, когда нет возможности определения активности ADAMTS-13, для быстрой оценки клинической вероятности ТТП были созданы балльные шкалы (наиболее известны французская шкала и шкала PLASMIC), которые



Таблица 2
Диагностика ТТП
Table 2
Diagnosis of TTP

Параметры	French Score	Plasmic score	Баллы
Тромбоциты	$<30 \times 10^9/\text{л}$	$<30 \times 10^9/\text{л}$	+1
Креатинин сыворотки	$<2,25 \text{ мг/дл}$	$<2,0 \text{ мг/дл}$	+1
Гемолиз	*		+1
Непрямой билирубин	*	$>34,2 \text{ мкмоль/л (2 мг/дл)}$	
Ретикулоцитоз	*	$>2,5\%$	
Гаптоглобин	*	Не определяется	
Средний объем эритроцитов (MCV)	*	$<9 \times 10^{-14}/\text{л (90 fl)}$	+1
МНО	*	$<1,5$	+1
Нет лечения от рака в течение последнего года	*	Да	+1
Нет трансплантации органов или ТГСК	*	Да	+1
Вероятность ADAMTS-13 $<10\%$ 0 баллов – 2% 1 балл – 70% 2 балла – 94% 0–4 балла – 0–4% 6 баллов – 5–24% 6–7 баллов – 62–82%			

включают несколько клинико-лабораторных параметров, оценка которых позволяет косвенно судить о наличии у пациента дефицита ADAMTS-13 $<10\%$ (табл. 2).

Основные принципы диагностики ТТП

Предположительный диагноз ТТП устанавливают на основании клинической картины микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении потребления и поражения внутренних органов. Для ТТП характерны выраженная тромбоцитопения без тяжелого нарушения функции почек, повышение сывороточной концентрации ЛДГ, отрицательная прямая проба Кумбса, сниженное содержание гаптоглобина, шизоцитоз. При отсутствии какого-либо маркера обследования необходимо повторить через 24 ч.

Диагноз ТТП подтверждается при выявлении снижения активности ADAMTS-13 $<10\%$. При активности ADAMTS-13 10–20% необходимо повторить обследование. Образцы плазмы на исследование должны быть взяты до начала трансфузий плазмы или плазмообмена.

Следующий этап – необходимо определение ингибитора ADAMTS-13. Для этого проводится тест смешивания, который можно выполнить в любой лаборатории. Тест смешивания – определение ингибитора в единицах Бетезда (BU). Одна единица Бетезда определяет содержание ингибитора в плазме крови пациента, который приводит к 50%-му снижению активности ADAMTS-13 в смеси равных объемов плазмы донора и реципиента после 2 часов инкубации при температуре 37 °C (норма $<0,4 \text{ BU/мл}$). Используется также иммуноферментный метод определения антител класса

IgG к ADAMTS-13. Причем нужно помнить об отсутствии корреляции между содержанием антител к ADAMTS-13 и титром ингибитора ADAMTS-13.

Однако наличие антител к ADAMTS-13 не исключает наличия генетически детерминированной формы ТТП. Во французском исследовании, в котором участвовали 42 беременные с подтвержденной ТТП, у каждой четвертой наряду со снижением активности ADAMTS-13 определялась гетерозиготная мутация металлопротеиназы ADAMTS-13 [14]. Поэтому даже при наличии ингибитора ADAMTS-13, доказанной иммуноопосредованной формы ТТП, необходимо обследование пациентов на мутации гена ADAMTS-13 [14].

Варианты результатов и их интерпретация:

1. Нормальный уровень активности ADAMTS-13 ($\geq 68\%$) и отрицательный ингибитор ADAMTS-13 ($\leq 0,4$ IU): нет лабораторных доказательств ТТП.
2. Умеренное или легкое снижение активности ADAMTS-13 (30–67%) и отрицательный ингибитор ADAMTS-13 ($\leq 0,4$ IU): сомнительно наличие идиопатической ТТП по лабораторным данным и вероятно вторичная ТТП по другим клиническим причинам. Однако, если есть четкие клинические данные за идиопатическую ТТП, необходимо исследование аутоантител.
3. Легкое снижение ингибитора активности ADAMTS-13 (30–67%) и положительный ингибитор ADAMTS-13 ($\geq 0,4$ IU): подтверждает диагноз идиопатической ТТП или это эффект от терапии у пациентов с ТТП.
4. Снижение активности ADAMTS-13 ($< 30\%$) и положительный ингибитор ADAMTS-13 ($\geq 0,4$ IU): диагноз идиопатической ТТП.
5. Снижение активности ADAMTS-13 ($< 30\%$) и отрицательный ингибитор ADAMTS-13 ($\leq 0,4$ IU) – необходимо последующее исследование аутоантител к ADAMTS-13:
 - a) Положительный тест на аутоантитела к ADAMTS-13 (> 18 U/ml): диагноз идиопатической ТТП.
 - b) Отрицательный тест на аутоантитела к ADAMTS-13 (< 18 U/ml): можно предположить врожденный характер ТТП (нарушение структуры ADAMTS-13 носит генетически детерминированный характер и подтверждается генетическим исследованием).

Лечение ТТП

Достаточным основанием для начала терапии ТТП, не требующим подтверждения выявления дефицита ADAMTS-13, является подозрение на наличие заболевания (рис. 3).

Лечение ТТП начинается с пульс-терапии глюкокортикостероидами и плазмообмена (ПО). Именно ПО является тем краеугольным камнем, который поменял прогноз при ТТП. Это первый эффективный метод лечения, который на 80% увеличил выживаемость пациентов с ТТП. Механизмы действия ПО при ТТП [15]: удаление тромбогенных молекул, восполнение активности ADAMTS-13, восполнение дефицита естественных антикоагулянтов, в т. ч. ADAMTS-13, удаление крупных мультимеров ФВ, ингибиторов ADAMTS-13, свободного гемоглобина.

Но выполнение только ПО не приводит к выздоровлению, и у пациентов сохраняются различные расстройства [16] (табл. 3).

Как видно, у трети пациентов при применении только ПО наблюдается рецидив заболевания и у большинства пациентов активность металлопротеиназы остается

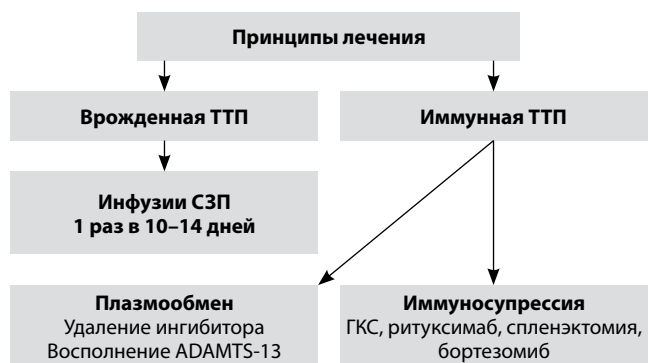


Рис. 3. Принципы лечения ТТП
Fig. 3. Principles of TTP treatment

Таблица 3
Расстройства, сохраняющиеся после проведения сеансов плазмообмена у пациентов с ТТП
(34 исследования из 11 стран, 1182 пациента с 1982 по 2013 г.)
Table 3
Disorders persisting after plasma exchange sessions in patients with TTP (34 studies from 11 countries,
1182 patients from 1982 to 2013)

Проявления	Частота
Артериальная гипертензия	2–45%
Умеренные нарушения СКФ	20%
Потребность в диализе	3–24%
Презекламсия	24%
Ишемический инсульт	10–12%
Судороги	32%
Различные когнитивные нарушения	40–52%
Депрессии	52%
Рецидивы заболевания	8–37%
Активность ADAMTS-13 <10%	16–100%

низкой. Сохраняющаяся низкая активность ADAMTS-13 является фактором риска рецидива заболевания [17]. Для достижения длительной ремиссии необходимо назначать ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в неделю № 4 [17]. Ритуксимаб – это моноклональные антитела IgG против CD20 В-лимфоцитов. Ритуксимаб не является препаратом для лечения острой фазы ТТП. Основное назначение ритуксимаба – это предотвращение рецидивов. Ритуксимаб должен вводиться на фоне плазмообмена, но медиана уменьшения концентрации ритуксимаба после проведения ПО составляет 65%, поэтому дозу последнего надо увеличивать на 30%. Медиана времени элиминации ритуксимаба после окончания терапии составляет 5 мес. Среднее время достижения эффекта ПО в сочетании с ритуксимабом составляет 12 дней. При неэффективности ритуксимаба в качестве альтернативы может быть использован бортезомиб 1 мг/м² в 1, 4, 8, 11-й дни.

Однако, несмотря на ПО и иммуносупрессию, сохраняются риски тромботических осложнений (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ишемическое повреждение почек и т. д.), частота внезапной смерти может достигать 20%, вероятность непрогнозируемой рефрактерности к лечению до 42%, непрогнозируемых обострений – до 50% [17].

К настоящему времени зарегистрирован новый препарат для лечения ТТП – каплацизумаб – это моноклональное гуманизированное антитело, которое предотвращает дальнейшее образование микротромбов при ТТП за счет ингибирования связывания тромбоцитов с A1-доменом фактора Виллебранда через рецепторы тромбоцитов GP1ba [18]. Данный препарат вызывает более быстрое разрешение эпизода ТТП со значительно более коротким временем достижения ответа со стороны количества тромбоцитов, клинически значимое уменьшение частоты случаев смерти, связанных с ТТП, обострений ТТП или значимых тромбоэмболических явлений. В исследовании HERCULES было показано, что препарат позволяет значительно уменьшить частоту выполнения ПО и продолжительность нахождения в отделениях интенсивной терапии, снизить частоту рецидивов ТТП при продлении лечения основного заболевания до его разрешения при хорошем профиле безопасности препарата [18].

В отношении бессимптомного течения ТТП при остающейся низкой активности ADAMTS-13 после острого эпизода рекомендуется применение ритуксимаба профилактически 1 раз в 2 месяца вне беременности, а во время беременности – проведение профилактических ПО для предотвращения рецидива заболевания в период беременности [10, 11].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Scully M. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312–322.
2. Azoulay E. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med.* 2019;45:1518–1549.
3. Gavriliaki E., Anagnostopoulos A., Mastellos D.C. Complement in thrombotic microangiopathies: unveiling Ariadne's thread into labyrinth of complement therapeutics. *Front. Immunol.* 2019;10:337. doi: 10.3389/fimmu.2019.00337.
4. Besbas N. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura, and related disorders. European Paediatric Research Group for HUS. *Kidney International.* 2006;70:423–431.
5. Aigner C. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clinical Kidney Journal.* 2019;12(3):333–337. doi: 10.1093/ckj/sfz040.
6. Praga M., Cordoba R. Secondary atypical hemolytic uremic syndrome in the era of complement blockade. *Kidney Int.* 2019;95:1298–1300. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.043. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.043.
7. Reese J.A. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe acquired Adamts 13 deficiency comparison of incidence, demographic and clinical features. *J Thromb Haemost.* 2019;60:1432–1445.
8. Saha M., McDaniel J.K., Zheng X.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1889–1900.
9. Joly B.S., Coppo P., Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert rev Hematol.* 2019;12:383–395.
10. Zheng X.L. ISTH guidelines of diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2486–2495. doi: 10.1111/ith.15006.
11. Rottenstreich A. Pregnancy and non-pregnancy related immune thrombotic thrombocytopenic purpura in women of reproductive age. *J Thromb Thrombolys.* 2021;51(1):187–193. doi: 10.1007/s11239-020-02133-4.
12. Sanchez-Luseros A. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost.* 2004;92:1320–1336.
13. Coppo P. Predictive features of severe acquired ADAMTS 13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One.* 2010;5:e10208.
14. Moatti-Cohen M. Unexpected frequency of Upshaw – Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012;119:5888–5897.
15. Coppo P., Cuker A., George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3:26–37.
16. Falter T., Alber K.J., Scharrer I. Long term outcome and sequelae in patients after acute thrombotic thrombocytopenic purpura episodes. *Hamostaseologie.* 2013;33:113–120.
17. Falter T. Relapse rate in survivors of acute autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura treated with or without rituximab. *Thromb Haemost.* 2018;118:1743–1752.
18. Scully M. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2019;380:335–364.