



## ТЯЖЕЛЫЕ АКУШЕРСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ

© А. Д. Макацария, С. В. Акиншина, В. О. Бицадзе, М. Д. Андреева

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

■ Тромботическая микроангиопатия представляет собой одно из наиболее тяжело протекающих тромботических осложнений, характеризующееся поражением микрососудов различных органов и сопровождающееся тромбоцитопенией и гемолитической анемией. Термин тромботическая микроангиопатия вобрал в себя несколько нозологий, для которых характерны разные механизмы возникновения микротромбоза. В настоящее время к тромботической микроангиопатии относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС), гепарин-индуцированную тромбоцитопению, HELLP-синдром. Одним из важнейших триггеров к возникновению тромботической микроангиопатии является беременность. Этот факт открывает широкие перспективы к изучению патогенеза тромботической микроангиопатии в контексте физиологических изменений гемостаза во время беременности. В то же время открытие молекулярных механизмов тромботической микроангиопатии позволяет по-новому взглянуть на патогенез тромботических осложнений, связанных с беременностью, а также на патогенез так называемых плацентарных акушерских осложнений, в том числе тяжелых форм преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, септического шока.

■ **Ключевые слова:** беременности осложнения; гестозы; преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты; тромботическая микроангиопатия.

## SEVERE OBSTETRIC COMPLICATIONS AS A MANIFESTATION OF THROMBOTIC MICROANGIOPATHY

© A. D. Makatsaria, S. V. Akinshina, V. O. Bitsadze, M. D. Andreeva

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

■ Thrombotic microangiopathy is one of the most serious thrombotic complications characterized by microvascular thrombosis in various organs and accompanied by thrombocytopenia and hemolytic anemia. The term thrombotic microangiopathy has incorporated several nosology, which are characterized by different mechanisms of microvascular thrombosis. Currently thrombotic microangiopathy include thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), hemolytic uremic syndrome (HUS), heparin-induced thrombocytopenia, HELLP-syndrome. Pregnancy presents one of the key triggers to the development of thrombotic microangiopathy. This fact gives us a significant opportunity to study the pathogenesis of thrombotic microangiopathy in the context of the physiological changes of hemostasis during pregnancy. At the same time the discovery of molecular mechanisms of thrombotic microangiopathy allows for a new research on the field of pathogenesis of thrombotic complications associated with pregnancy, as well as the pathogenesis of so-called placental obstetric complications, including severe preeclampsia, premature detachment of normally situated placenta, septic shock.

■ **Key words:** pregnancy complications gestosis; preeclampsia; premature detachment of the placenta; thrombotic microangiopathy.

*Понятие о тромботической микроангиопатии и тромботической тромбоцитопенической пурпуре.* Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) в настоящее время рассматривается как одна из наиболее тяжелых патологий, ассоциированных с микрососудистым тромбозом. Впервые была описана Eli Moschowitz в 1923 году. Он наблюдал 16-летнюю девушку с лихорадкой, анемией, петехиями, параличом и комой. При аутопсии были обнаружены гиалиновые тромбы в микрососудистом русле. В 1955 году Gasser et al. описал 5 детей с острой почечной недостаточностью, сопровождавшейся гемоли-

тической анемией и тромбоцитопенией, и ввел в клиническую практику термин «гемолитико-уремический синдром» (ГУС).

В настоящее время ТТП и ГУС рассматриваются как проявления тромботической микроангиопатии. Этот патологический процесс был впервые описан Symmers et al. в 1952 году. Тромботическая микроангиопатия морфологически проявляется утолщением стенок сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно капилляров и артериол), отеком и суживанием эндотелиальных клеток от базальной мембраны, образованием тромбоцитарных сгустков и частичной или пол-

ной обструкцией просвета пораженного сосуда, при этом периваскулярное воспаление не характерно, а тромбы состоят почти исключительно из тромбоцитов. Обструкция просвета сосудов приводит к развитию ишемии и инфарктов органов. Характерным признаком тромботической микроангиопатии является тромбоцитопения и гемолитическая анемия, что связано с потреблением и разрушением тромбоцитов и эритроцитов в микроциркуляторном русле [9, 24].

Клинические проявления тромботической микроангиопатии зависят от локализации повреждения микрососудов и, следовательно, от вовлечения в патологический процесс различных органов. Так, ТТП характеризуется пентадой симптомов: тромбоцитопения, микроангиопатическая анемия, лихорадка, поражение почек и неврологическая симптоматика. Неврологические проявления ТТП крайне разнообразны и варьируют от небольших нарушений поведения и затуманенности сознания до выраженных сенсорно-моторных нарушений, афазии, судорог и комы. Для ГУС также характерна тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия, но с преимущественным поражением почек. Таким образом, при ТТП преобладают признаки поражения головного мозга, тогда как при ГУС в патологический процесс в основном вовлекаются почки. Кроме того, при ТТП могут наблюдаться боли в животе, панкреатит, гематурия, нарушения сердечного ритма, нарушения зрения. Все эти симптомы обусловлены нарушением микроциркуляции в различных тканях и органах, включая коронарные сосуды, сетчатку, сосуды, кровоснабжающие желудочно-кишечный тракт.

После внедрения терапии свежезамороженной плазмой и значительного снижения летальности у больных ТТП удалось проследить дальнейшую судьбу этих пациентов, и стало очевидным, что этиология ТТП характеризуется значительным разнообразием, как и дальнейшее течение этого заболевания. В настоящее время выделяют наследственную (семейную, врожденную) форму ТТП, которая носит название синдрома Апшоу–Шульмана и обусловлена генетическим дефектом протеазы vWF — ADAMTS-13, и приобретенную форму ТТП, обусловленную формированием антител к ADAMTS-13 или ее ингибитора [5]. Мутации в гене ADAMTS-13 вызывают значительное снижение уровней этого фермента в плазме крови или выраженное нарушение его активности. При тяжелом генетически обусловленном дефиците ADAMTS-13 эпизоды ТТП могут начинаться с раннего детства, однако у ряда больных заболевание долго может себя не проявлять вплоть до воздействия какого-либо сильного провоцирующего фактора. Например, триггером

для развития первого эпизода ТТП у таких больных может стать беременность, различные инфекционные заболевания и септические состояния, сопровождающиеся массивным выбросом провоспалительных цитокинов, а также прием оральных контрацептивов, так как содержащиеся в них эстрогены стимулируют выброс ультравысокомолекулярных мультивмеров vWF из эндотелиоцитов. У ряда больных с выраженным наследственным дефицитом ADAMTS-13 (активность ADAMTS-13 в плазме крови менее 5–10%) ТТП принимает хроническое рецидивирующее течение с рождения, а ведущим синдромом становится прогрессирующая почечная недостаточность. Впервые двух таких детей описали Schulman в 1960 году и Upshaw в 1978 году, в честь которых такая рецидивирующая форма ТТП с преимущественным поражением почек у детей стала носить название синдрома Апшоу–Шульмана. При редкой врожденной форме ТТП рецидивы могут возникать каждые 3–4 недели. Такую форму заболевания часто называют хронической рецидивирующей ТТП. У двух третей больных с относительно более распространенной приобретенной формой ТТП в случае успешной терапии повторные эпизоды не возникают, тогда как у трети больных развиваются рецидивы [21]. Когда именно разовьется рецидив, предсказать невозможно. Период ремиссии может длиться от нескольких дней до десятков лет, однако наиболее часто рецидив развивается в течение года после первого эпизода ТТП. Триггером к развитию рецидива могут служить беременность, хирургическое вмешательство, инфекция, вакцинация.

В настоящее время принята следующая классификация тромботических микроангиопатий (табл. 1).

*Молекулярные основы патогенеза тромботической микроангиопатии.* Moake et al. в 1982 году впервые выявили аномальные мультивмерные комплексы vWF у пациентов с ТТП и сделали предположение о возможной роли vWF в патогенезе ТТП [16]. Характерным признаком ТТП является дефицит плазменной протеазы, расщепляющей мультивмеры vWF — ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with trombospondin type 1 motifs — дизинтегрин и металлопротеаза с последовательностями тромбоспондина 1 типа). При семейных формах ТТП наблюдается наследственный дефект этого фермента, в то время как приобретенные формы ТТП характеризуются наличием антител-ингибиторов vWF-протеазы [19].

Фактор Виллебранда представляет собой высокомолекулярный мультивмер, образующийся при полимеризации мономерных субъединиц с молекулярной массой 225 кДа в эндотелиальных

Таблица 1

## Патологические процессы, ассоциированные с тромбоцитопенией и микроангиопатическим гемолизом

Тромботическая микроангиопатия
<p><i>Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП): дефицит активности протеазы фактора фон Виллебранда (vWF) ADAMTS-13:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• семейная (врожденная, хроническая рецидивирующая, синдром Апшоу–Шульмана) (дефект гена ADAMTS-13, постоянное снижение активности ADAMTS-13 в плазме крови до 5–10%);</li> <li>• приобретенная (спорадическая) (ингибиторы ADAMTS-13 или аутоантитела IgG к ADAMTS-13, аутоантитела выявляются у 44–94%) (рецидивирующая в трети случаев).</li> </ul> <p><i>Гемолитико-уремический синдром (ГУС):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• типичная (эпидемическая) форма: шига-токсин, ассоциированный ГУС у детей.</li> </ul> <p><i>Атипичные формы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• семейная/наследственная/врожденная/хроническая рецидивирующая форма (дефект фактора H, компонента комплемента C3);</li> <li>• приобретенная/спорадическая (антитела к компонентам комплемента).</li> </ul> <p><i>Вторичная ГУС/ТТП:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• индуцированная лекарственными препаратами (оральные контрацептивы, ингибиторы функции тромбоцитов клопидогрел и тиклопидин, циклоспорин А, митомицин С, такролимус, гемцитабин, комбинированная противоопухолевая терапия);</li> <li>• постинфекционная (<i>S. pneumoniae</i>);</li> <li>• трансплантация костного мозга;</li> <li>• лучевая терапия;</li> <li>• беременность;</li> <li>• системные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, васкулиты);</li> <li>• употребление алкоголя;</li> <li>• метастатические опухоли;</li> <li>• хирургические вмешательства;</li> <li>• острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);</li> <li>• идиопатическая.</li> </ul> <p><i>ДВС-синдром</i></p>

клетках и мегакариocyтах и накапливающийся в тельцах Weibel-Palade в эндотелиальных клетках и а-гранулах тромбоцитов. Эти ультравысокомолекулярные мультимеры vWF (ULVWF) секретируются активированными эндотелиоцитами наподобие «лент». В норме эти «ленты» высокомолекулярных комплексов vWF сразу же после экспрессии на плазматической мембране подвергаются распаду на фрагменты с Мг 189, 176 и 140 кДа под действием плазматической металлопротеазы ADAMTS-13 и, следовательно, в циркулирующей крови не обнаруживаются [5]. Физиологическая роль мультимера vWF заключается в обеспечении адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу в условиях повреждения сосуда и гемодинамического стресса. Низкомолекулярные фрагменты vWF, циркулирующие в системном кровотоке, обладают слабой способностью к связыванию с тромбоцитами и не проявляют гемостатическую активность. В то время как аффинность отдельных субъединиц vWF к тромбоцитам чрезвычайно мала, мультимеры vWF обеспечивают одновременно множество участков связывания с рецепторами Ib тромбоцитов, что позволяет значительно увеличить силу взаимодействия vWF-тромбоцит.

Так, аффинность высокомолекулярной формы vWF к тромбоцитам в 10 раз превышает таковую у отдельных субъединиц vWF [13]. Мультимерные «ленты» ULVWF могут фиксироваться на поверхности мембран эндотелиальных клеток при помощи Р-селектина, который секретируется из телец Weibel-Palade одновременно с ULVWF. В результате в условиях относительного или абсолютного дефицита ADAMTS-13 микрососуды оказываются перекрыты гигантскими ультравысокомолекулярными vWF, на которых оседает все возрастающее количество тромбоцитов, образуя блокирующие микрососудистое русло тромбоцитарные тромбы. Одними из факторов, которые стимулируют выброс ULVWF из эндотелиальных клеток, являются провоспалительные цитокины TNF-альфа и ИЛ-6. В связи с этим состояния, сопровождающиеся активацией процессов системного воспаления, в том числе такие осложнения беременности, как преэклампсия, могут стать стимулом к развитию тромботической микроангиопатии.

В норме у здоровых людей активность ADAMTS-13 варьирует в значительных пределах — от 50 до 170%. Снижение активности vWF-протеазы ниже нормы (менее 50%) на-

блюдается в течение третьего триместра беременности, при циррозе печени, диссеминированных опухолях и воспалительных заболеваниях. У пациентов, переживших ТТП, мультимерные комплексы vWF обнаруживаются лишь в острую фазу заболевания и не обнаруживаются в кровотоке после выздоровления. Возможно, при массивном повреждении эндотелия происходит значительный выброс vWF из гранул; при этом возникает относительная недостаточность металлопротеазы. Однако у пациентов, страдающих рецидивирующей формой ТТП, мультимеры vWF в кровотоке выявляются постоянно: как в острую фазу заболевания, так и в период ремиссии. Такая рецидивирующая форма заболевания чаще является наследственной и обусловлена отсутствием или дефицитом протеазы ADAMTS-13. Так, у большинства пациентов с семейной формой ТТП активность ADAMTS-13 в плазме крови составляет 5–10%, в то время как у большинства пациентов с приобретенной идиопатической ТТП подобное снижение активности ADAMTS-13 выявляется только в период рецидивов. [22]

В отличие от сериновых протеаз у металлопротеазы vWF в норме не обнаруживается плазменный ингибитор. Если для большинства металлопротеаз период полужизни измеряется секундами и минутами, для vWF-протеазы этот показатель составляет 2–4 дня [4]. Поэтому у пациентов с рецидивирующей ТТП и наследственным дефектом vWF-протеазы при применении плазмы, содержащей vWF-протеазу, может быть достигнута ремиссия заболевания. При дефиците vWF, обусловленной наличием ингибитора, целью плазмафереза является удаление патогенных IgG; возможно также применение иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоидов, винкристина). Ингибитор vWF-протеазы вновь появляется в крови через 3 месяца после лечения.

Антитела IgG к ADAMTS-13 выявляются у 44–94% пациентов с приобретенной формой ТТП [4]. Их уровень обычно возрастает в острый период или во время рецидива ТТП, тогда как в период ремиссии антитела к ADAMTS-13 в плазме крови у таких больных могут не выявляться. Постоянное обнаружение антител более

характерно для больных с частыми рецидивами заболевания, для которых также характерно выявление выраженного дефицита ADAMTS-13. Причиной такого транзиторного выявления антител к ADAMTS-13 может быть, с одной стороны, недостаточная чувствительность доступных в настоящее время диагностических методик, а с другой стороны, может объясняться дефектами иммунной регуляции, на фоне которых возможно возникновение интермиттирующего дефицита ADAMTS-13 под действием различных провоцирующих факторов (беременность, инфекционные заболевания).

*Лабораторная диагностика тромботической микроангиопатии.* Типичными лабораторными проявлениями ГУТ/ТТП являются тромбоцитопения и гемолитическая анемия [6]. Характерно увеличение содержания ЛДГ в сыворотке, что обусловлено активацией гемолиза, а также является признаком тканевой ишемии. Другими признаками гемолиза и перераздражения эритроцитарного ростка служат повышение билирубина (преимущественно непрямого), количества свободного гемоглобина и ретикулоцитов в периферической крови. Характерными признаками микроангиопатической природы гемолиза являются обнаружение фрагментов эритроцитов — шистоцитов — и отрицательная реакция Кумбса. Причиной образования шистоцитов является резкое сужение сосудов, создающее условия для гемодинамического стресса, обуславливающего фрагментацию эритроцитов. Диагностические подходы, используемые при тромботической микроангиопатии, описаны в таблице 2.

*Особенности тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью. Новый взгляд на патогенез тяжелых форм гестоза.*

Беременность по праву считают одним из важнейших триггерных факторов для развития ТТП. В 12–31% случаев ГУС/ТТП развивается во время беременности или в раннем послеродовом периоде [9, 6]. Заболеваемость ТТП во время беременности составляет 1 на 25–100 000 [9]. До внедрения в клиническую практику плазмафереза материнская смертность при ГУС/ТТП составляла 95%, а перинатальная — 80% [6].

Таблица 2

#### Диагностические подходы, используемые при тромботической микроангиопатии

Симптом	Диагностические методы
Гемолиз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гемоглобин, количество эритроцитов</li> <li>• Ретикулоциты</li> <li>• Лактатдегидрогеназа</li> <li>• Гаптоглобин, свободный сывороточный гемоглобин</li> <li>• Реакция Кумбса</li> <li>• Количество шистоцитов</li> </ul>

Таблица 2 (Продолжение)

Симптом	Диагностические методы	
Тромбоцитопения	Количество тромбоцитов	
Органное поражение	Головной мозг	<ul style="list-style-type: none"> <li>КТ/МРТ с контрастом</li> <li>электроэнцефалография</li> </ul>
	Почки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сывороточный креатинин</li> <li>Скорость клубочковой фильтрации</li> <li>Диурез</li> </ul>
	Сердце	<ul style="list-style-type: none"> <li>ЭКГ</li> <li>Тропонины</li> <li>ЭХО-Кг</li> </ul>
	Легкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сатурация, газовый состав крови</li> <li>Рентгенография/КТ органов грудной клетки</li> </ul>
	Свертывающая система крови	<ul style="list-style-type: none"> <li>Коагулограмма</li> <li>D-димер</li> <li>Активность протеина С</li> <li>Антифосфолипидные антитела</li> </ul>
	Поджелудочная железа	<ul style="list-style-type: none"> <li>Глюкоза в крови</li> <li>Сывороточная амилаза и липаза</li> </ul>
Специальные методы диагностики	Общие методы	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тест на беременность</li> <li>Исключение инфекций (антитела к ВИЧ, Hbs-антиген, HCV)</li> <li>Функция щитовидной железы</li> </ul>
	ТТП	<ul style="list-style-type: none"> <li>Активность, антиген ADAMTS-13</li> <li>Антитела к ADAMTS-13 и ингибитор ADAMTS-13</li> <li>Антиген vWF, ристоцетин-кофакторная активность</li> <li>Генетический анализ ADAMTS-13</li> </ul>
	ГУС	<ul style="list-style-type: none"> <li>Обследование на бактериальные инфекции/токсины (E. coli., S. Shigella и т. д.)</li> <li>Компоненты комплемента C3, C4, CH50</li> <li>Генетический анализ генов компонентов системы комплемента</li> </ul>
	HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> <li>Функция печени: АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубин</li> <li>УЗИ, КТ органов брюшной полости</li> <li>Протеинурия</li> <li>Оценка состояния плода</li> <li>Антифосфолипидные антитела, кофакторы</li> <li>Антитела к ADAMTS-13 и ингибитор ADAMTS-13</li> </ul>
Анамнез	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сопутствующие ранее перенесенные заболевания</li> <li>Фоновые факторы риска тромботической микроангиопатии (злокачественные опухоли, инфекции, системные заболевания, в том числе системная красная волчанка, системные васкулиты, антифосфолипидный синдром), трансплантация органов, беременность, оперативные вмешательства</li> <li>Лекарственные препараты</li> <li>Семейный анамнез</li> </ul>	

Во время беременности наблюдается с одной стороны, прогрессивное повышение уровней vWF, вероятно, под действием эстрогенов, а с другой стороны, снижение активности ADAMTS-13, что может быть обусловлено повышенным потреблением этого фермента, действие которого направлено на разрушение избыточных количеств ультравысокомолекулярных мультимеров vWF, экспрессируемых активированными эндотелиоцитами. Таким образом, беременность может стать провоцирующим фактором для развития ТТП при генетическом дефекте ADAMTS-13.

Кроме того, ТТП во время беременности описана и у пациенток с антителами к ADAMTS-13. Был описан интереснейший клинический случай: у 23-летней женщины в течение 73 месяцев было четыре беременности, заканчивавшиеся самопроизвольными абортами в первом триместре, после чего у нее развивались эпизоды ТТП, регрессировавшие на фоне лечения кортикостероидами и плазмаферезом. После имплантации противозачаточного средства новых эпизодов ТТП не отмечалось [15]. В настоящее время критериями для постановки диагноза из 5 характерных признаков

этого заболевания являются только тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия. Клинически ТТП/ГУС в этом случае часто бывает трудно отличить от тяжелой формы гестоза, эклампсии и HELLP-синдрома, для которых также характерно развитие тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии. Ситуация осложняется еще и тем, что HELLP-синдром и экламптические судороги могут развиваться в отсутствие типичных признаков тяжелого гестоза [17, 23]. Так, по данным Katz V. и соавт. (2000), у 60% женщин эклампсия развилась на фоне нормального артериального давления и была первым проявлением гестоза [8].

Таким образом, развитие тромботической микроангиопатии характерно и для HELLP-синдрома, тромботической тромбоцитопенической пурпуры, гемолитико-уремического синдрома, а также является одним из проявлений катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС). Это свидетельствует о едином механизме патогенеза этих заболеваний. Известно, что АФС ассоциируется с высокой частотой развития таких патологий беременности, как СЗРП, внутриутробная гибель плода, преждевременные роды, гестозы. Кроме того, рядом исследователей описаны случаи возникновения HELLP-синдрома у женщин с АФС, что лишний раз подтверждает роль патологии гемостаза как предрасполагающего фактора к возникновению HELLP-синдрома. Koenig и соавт. (2005) описали женщину с АФС, у которой беременность осложнилась развитием HELLP-синдрома, а после оперативного родоразрешения развилась клиническая картина КАФС с инфарктами печени, ЖКТ и костного мозга вследствие прогрессирующей микроангиопатии [12]. Следует также учитывать, что HELLP-синдром может быть первым проявлением АФС. Появились данные о роли антител к ADAMTS-13 в качестве причины тромбоцитопении у больных СКВ, что может быть одним из критериев неблагоприятного прогноза заболевания у таких пациентов [10]. Pourrat O. и соавт. (2013) описывают взаимосвязь между дефицитом ADAMTS-13 и развитием HELLP-синдрома [18]. Более того, появились интересные данные о том, что антитела к ADAMTS-13 могут формироваться в условиях антифосфолипидного синдрома, что может являться важнейшим фактором развития тромботических и акушерских осложнений [1]. Таким образом, антитела к ADAMTS-13 и дисфункция ADAMTS-13 может развиваться и при других аутоиммунных заболеваниях, помимо приобретенной ТТП, в частности, в условиях АФС.

Согласно нашей концепции наследственный и/или приобретенный дефицит ADAMTS-13 на-

ряду с генетической тромбофилией и антифосфолипидным синдромом, включая катастрофическую его форму, должен рассматриваться как один из значимых патогенетических факторов возникновения критических состояний в акушерстве (рис. 1). Все женщины, перенесшие тяжелые формы преэклампсии, HELLP-синдром, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, септический шок, геморрагический шок, должны быть обследованы на выявление активности ADAMTS-13 и наличие ее ингибиторов. В случае отягощенного анамнеза и выявления нарушений в системе ADAMTS-13 оценка уровней этого фермента и титров его ингибитора в течение беременности в динамике позволит оценить риски развития повторных тяжелых тромботических и акушерских осложнений и своевременно поднять вопрос о дальнейшей тактике ведения пациентки и необходимости в досрочном родоразрешении.

Более того, в последнее время появляются новые данные о роли дефицита ADAMTS-13 в патогенезе различных инфекционных заболеваний и тромботических осложнений, включая острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, гипертензивные кризы, сепсис, малярию (рис. 2)

*Принципы терапии ГУС/ТТП.* Терапией выбора при ТТП/ГУС является применение свежезамороженной плазмы или плазмафереза. Применение обменного переливания плазмы позволяет снизить уровень смертности при ГУС/ТТП с 80 до 10%. Впервые эффективность обменного переливания плазмы была показана у пациента с ТТП Rubinshtein в 1959 году. Целью применения плазмафереза является возмещение уровня vWF-протеазы, удаление антител, блокирующих активность ADAMTS-13, провоспалительных цитокинов, компонентов комплемента из системного кровотока, а также возмещение дефицита естественных антикоагулянтов, что особенно важно при сочетании ТТП/ГУС с генетическими тромбофилиями и АФС. При наследственной форме, обусловленной гомозиготной или двумя гетерозиготными мутациями ADAMTS-13, эффективно применение свежезамороженной плазмы, а для профилактики рецидивов заболевания переливания плазмы необходимо применять раз в 2–3 недели [2]. У больных с приобретенной формой ТТП, у которых дефицит ADAMTS-13 в большинстве обусловлен не абсолютным отсутствием этого белка, а блокадой его активности вследствие циркуляции аутоантител, только переливания свежезамороженной плазмы может оказаться недостаточным, так как имеющиеся антитела будут блокировать и вновь поступающие в организм количества ADAMTS-13. Тем не менее

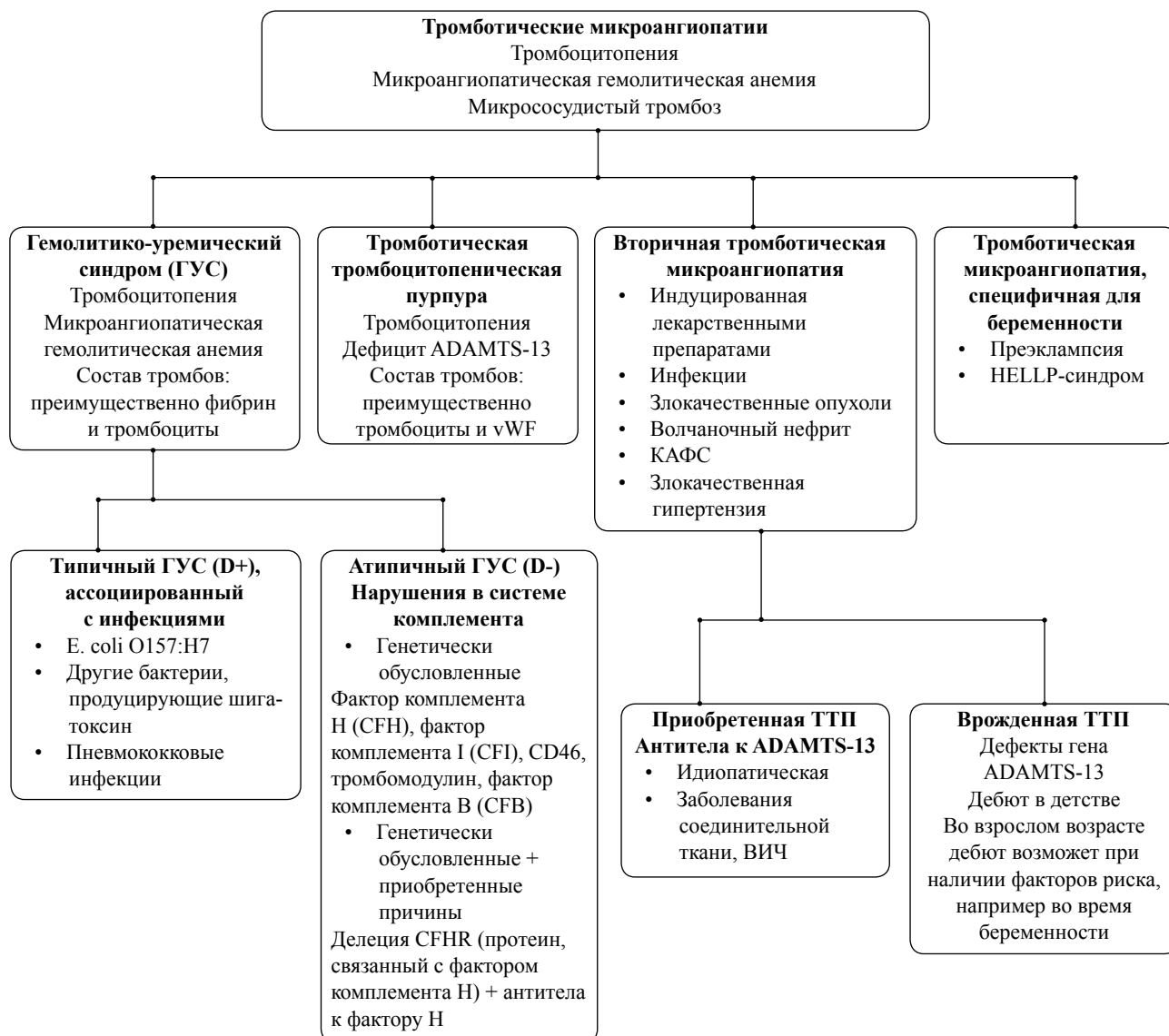


Рис. 1. Осложнения беременности как отдельная форма тромботической микроангиопатии

инфузия свежзамороженной плазмы у больных с приобретенной формой ТТП должна быть начата сразу же после появления подозрения ТТП при отсутствии возможности начать плазмаферез в экстренном порядке или до того, как будет уточнен диагноз [20].

На сегодня для лечения ГУС/ТТП, помимо терапии плазмой, применяется целый ряд методов и лекарственных препаратов, однако эффективность большинства их них остается недоказанной (табл. 3). Эти методы направлены на подавление синтеза аутоантител и применяются у больных с приобретенной ТТП и аутоантителами к ADAMTS-13 при отсутствии эффекта от стандартной терапии с применением плазмафереза и свежзамороженной плазмы. Возможные варианты терапии включают высокие дозы глюкокортикоидов, ритуксимаб (моно-

клональные антитела к CD20 на В-лимфоцитах) в комбинации с циклофосфамидом, циклоспорин, спленэктомия. Так, появились данные о повышении эффективности терапии приобретенной ТТП при одновременном применении плазмафереза и глюкокортикоидов [11]. Рекомендуют начинать преднизолон внутривенно в дозе 200 мг в день сразу же после установления диагноза ТТП и продолжать лечение с постепенным снижением дозы вплоть до выздоровления [14].

Важно отметить, что тяжелые формы преэклампсии, согласно недавно появившимся данным, могут быть проявлением тромботической микроангиопатии (приобретенных форм) и свидетельствовать о том, что плазмаферез и переливание свежзамороженной плазмы должны рассматриваться в качестве терапии выбора у таких больных. Данные исследований Isler и соавт.

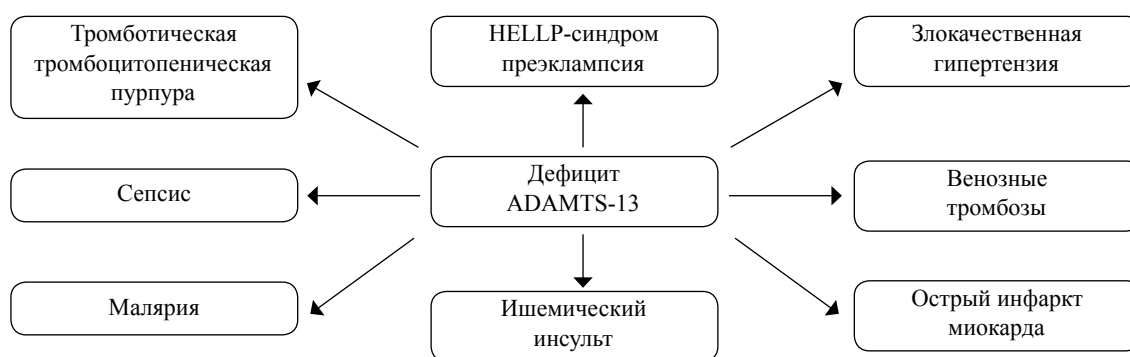


Рис. 2. Состояния, ассоциированные с дефицитом ADAMTS-13

Таблица 3

**Методы лечения тромботической микроангиопатии**

Лечение	Способы применения и дозировка	Показания
Лечение с доказанной эффективностью		
1) Плазмаферез	Переливание 1–2 (60–80 мл/кг/день) доз плазмы в день	Терапия выбора при ГУС/ТТП взрослых, жизненно необходима при поражении ЦНС, восстанавливает функцию почек; риск перегрузки объемом при переливании плазмы отсутствует даже у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью Начальная терапия при всех вариантах тромботической микроангиопатии Терапия выбора при аутоиммунной ТТП
2) Свежезамороженная плазма	30–40 мл/кг в первый день, далее — по 10–20 мл/кг/день	Терапия выбора, если плазмаферез недоступен; эффективна для профилактики и лечения рецидивов ГУС/ТТП При семейной форме применяется для профилактики рецидивов каждые 2–4 недели Механизм действия — замещение недостающего фермента ADAMTS-13
3) Криопреципитированная плазма (очищенная от мультимеров vWF, фибриногена, фибронектина)	30–40 мл/кг в первый день, далее — по 10–20 мл/кг/день	Терапия второй линии при неэффективности свежезамороженной плазмы и плазмафереза
Спленэктомия		Частые рецидивы ГУС/ТТП, ТМА, рефрактерная к терапии. Механизм действия неизвестен, удаление клеток памяти?
Глюкокортикоиды	1–2 мг/кг/день	Дополнительная терапия при недостаточной эффективности применения свежезамороженной плазмы/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Внутривенный гамма-глобулин	400 мг/кг/день в/в	Эффективность не доказана эффективности применения свежезамороженной плазмы/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Иммуномодуляторы (винкристин, циклофосфамид, циклоспорин)		Механизм действия — иммуносупрессия Дополнительная терапия при недостаточной эффективности применения свежезамороженной плазмы/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Антитромбоцитарные препараты	Аспирин 100–300 мг/сут Клопидогрел 75–150 мг/сут	Эффективность не доказана, увеличивают риск кровотечений ТМА с выраженными ишемическими органическими поражениями

(2001) свидетельствуют о том, что применение глюкокортикоидов до и после родов способствует уменьшению тяжести HELLP-синдрома, потребности в гемотрансфузии и позволяет продлить беременность на 24–48 ч, что важно для про-

филактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных [7]. Предполагается, что применение глюкокортикоидов может способствовать восстановлению функций эндотелия, блокаде аутоиммунных патогенетических механизмов, пре-



дотвращать внутрисосудистое разрушение эритроцитов и тромбоцитов и прогрессирование ССВО. В частности, рассматривая HELLP-синдром как вариант приобретенной тромбоцитической микроангиопатии, эффективность глюкокортикоидов можно объяснить блокирующим эффектом в отношении антител к ADAMTS-13 и антифосфолипидных антител. Однако вслед за улучшением клинической картины, отмечаемым в течение 24–48 ч на фоне применения глюкокортикоидов, может возникнуть так называемый «ребаунд»-феномен, проявляющийся ухудшением состояния беременной. Таким образом, введение глюкокортикоидов не предотвращает полностью развитие патологического процесса, а лишь кратковременно улучшает клиническую картину, создавая условия для более успешного родоразрешения.

Важно отметить, что всем пациентам с ТТП несмотря на выраженную тромбоцитопению необходимо проведение тромбопрофилактики низкомолекулярным гепарином. Несмотря на выраженную тромбоцитопению, переливание тромбоцитов показано только у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями, так как это может спровоцировать прогрессирование тромбоцитической микроангиопатии.

## Заключение

Открытия последних лет, связанные с изучением молекулярных механизмов тромбоцитической микроангиопатии, позволяют сделать вывод о том, что эта патология является гораздо более распространенной, чем было ранее принято считать. Важнейшим триггером к развитию как тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры, так и других вариантов тромбоцитической микроангиопатии является беременность. Причиной могут являться физиологическое повышение уровней фактора фон Виллебранда, характерное для беременности, активное потребление и истощение запасов ADAMTS-13, что может усугублять ранее скрытый, умеренный генетически обусловленный дефицит этого фермента. Кроме того, последние данные указывают на взаимосвязь между циркуляцией антифосфолипидных антител и приобретенным дефицитом ADAMTS-13. В частности, такие механизмы могут играть важную роль в патогенезе тяжелых плацентарных осложнений беременности, в том числе преэклампсии, HELLP-синдрома, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, быть триггером в развитии септического шока. В настоящее время критерии для установления диагноза тромбоцитической микроангиопатии значительно расширены. Эту патологию следует исключать у всех пациентов, у которых выявляется

тромбоцитопения в сочетании с гемолитической анемией. Своевременная диагностика тромбоцитической микроангиопатии имеет колоссальное значение для выбора тактики лечения, в том числе может полностью изменить подход к терапии пациенток с тяжелыми формами преэклампсии и HELLP-синдромом. Обследование пациенток на дефицит ADAMTS-13 и определение уровней ингибитора этого фермента позволяет пролить свет на патогенез ранее перенесенных пациентками тромбоцитических и тяжелых акушерских осложнений и планировать специфическую профилактику во время последующих беременностей. Согласно нашей концепции у всех женщин, перенесших тяжелые формы преэклампсии, HELLP-синдром, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, септический шок, геморрагический шок, артериальные и венозные тромбоцитические осложнения, необходимо проводить исследование на активность и на выявление ингибиторов ADAMTS-13. В случае отягощенного акушерского и тромбоцитического анамнеза и выявления нарушений в системе ADAMTS-13 определение уровней этого фермента и титров его ингибитора в течение беременности в динамике позволит оценить риски развития повторных осложнений и своевременно принять вопрос о дальнейшей тактике ведения пациентки и необходимости в досрочном родоразрешении.

Статья представлена М. С. Зайнулиной,  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,  
Санкт-Петербург

## Литература

1. Austin S.K., Starke R.D., Lawrie A.S., Cohen H., Machin S.J., Mackie I.J. The VWF/ADAMTS-13 axis in antiphospholipid syndrome: ADAMTS-13 antibodies and ADAMTS-13 dysfunction. *Br. J. Haematol.* 2008; 141 (4): 536–44.
2. Bell W.R., Kickler T.S. Thrombocytopenia in pregnancy. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1997; 23 (1): 183–94.
3. Eerenberg E.S., Levi M. The potential therapeutic benefit of targeting ADAMTS-13 activity. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014; 40 (1): 28–33.
4. Furlan M. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert. Rev. Ther.* 2003; 1 (2): 243–55.
5. Furlan M., Lammle B. Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2001; 14 (2): 437–54.
6. George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a syndrome that keeps evolving. *J. Clin. Apheresis.* 2004; 19 (2): 63–5.
7. Isler C.M., Barrilleaux P.S., Magann E.F. et al. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexametha-

- sone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2001; 184: 1332–9.
8. Katz V.L., Farmer R., Kuler J.A. Preeclampsia into eclampsia: Towards a new paradigm. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2000; 182: 1389–94.
  9. Kentouche K., Voigt A., Schleussner E., Schneppenheim R., Budde U., Beck J.F., Stefańska-Windyga E. Windyga J. Pregnancy in Upshaw–Schulman syndrome. *Hamostaseologie.* 2013; 33 (2): 144–8.
  10. Klonizakis P. ADAMTS-13 metalloprotease abnormalities in systemic lupus erythematosus: is there a correlation with disease status? *Lupus.* 2013; 22 (5): 443–52.
  11. Knöbl P.N. Treatment of thrombotic microangiopathy with a focus on new treatment options. *Hamostaseologie.* 2013; 33(2): 149–59.
  12. Koenig M., Roy M., Baccot S. et al. Thrombotic microangiopathy with liver, gut, and bone infarction (catastrophic antiphospholipid syndrome) associated with HELLP syndrome. *Clin. Rheumatol.* 2005; 24 (2): 166–8.
  13. Lammle B., Kremer J., Studt J.D. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol. J.* 2004; 5 (suppl. 3): S6–11.
  14. Lammle R., Hovinga J.A.K., Alberio L. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Thrombosis and Haemostasis.* 2005; 3: 1663–75.
  15. McCrae K.R., Cines D.B. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Seminars in Hematology.* 1997; 34 (2): 148–58.
  16. Moake J.L., Rudy C.K., Troll J.H. et al. Unusually large plasma factor VIII: vonWillebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Eng. J. Med.* 1982; 307: 1432–5.
  17. O'Brien J.M., Barton J.R. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin. Obstet. Gynec.* 2005; 48 (2): 460–77.
  18. Pourrat O., Coudroy R., Pierre F. ADAMTS-13 deficiency in severe postpartum HELLP syndrome. *Br. J. Haematol.* 2013; 163 (3): 409–10.
  19. Raife T., Montgomery R. New aspects in the pathogenesis and threatment of Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic synfrome. *Rev. Clin. Exp. Hematol.* 2001; 5(3): 536–61.
  20. 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.
  21. Ruggerenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2001; 60 (3): 831–46.
  22. Schaller M., Studt J.D., Voorberg J., Kremer Hovinga J.A. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Development of an autoimmune response. *Hamostaseologie.* 2013; 33(2):121–30.
  23. Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I. et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1993; 169: 1000–6.
  24. Torok T.J., Holman R.C., Chorba T.L. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States — analysis of national mortality data, 1968–1991. *Am. J. Hematol.* 1995; 50: 84–90.

# ■ Адреса авторов для переписки

*Макацария Александр Давидович* — д. м. н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Россия, Москва, Земляной Вал, д. 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

*Акиншина Светлана Владимировна* — к. м. н., научный сотрудник НОК-центра Клиническая гемостазиология. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Россия, Москва, Земляной Вал, д. 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

*Бицадзе Виктория Омаровна* — д. м. н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Россия, Москва, Земляной Вал, д. 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

*Андреева Маргарита Дарчиевна* — к. м. н., докторант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Россия, Москва, Земляной Вал, д. 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

*Makatsaria Alexander Davidovich* — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, preventive medical faculty. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. 109004, Moscow, Zemlyanoy Val St., 62, p. 1, Russia. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

*Akinshina Svetlana Vladimirovna* — MD, PhD, assistant of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. 109004, Moscow, Zemlyanoy Val St., 62, p. 1, Russia. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

*Bitsadze Viktoriya Omarovna* — Professor, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, preventive medical faculty. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. 109004, Moscow, Zemlyanoy Val St., 62, p. 1, Russia. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

*Andreeva Margarita Darchievna* — PhD doctoral student of obstetrics and gynecology medical-prophylactic faculty. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. 109004, Moscow, Zemlyanoy Val St., 62, p. 1, Russia. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.