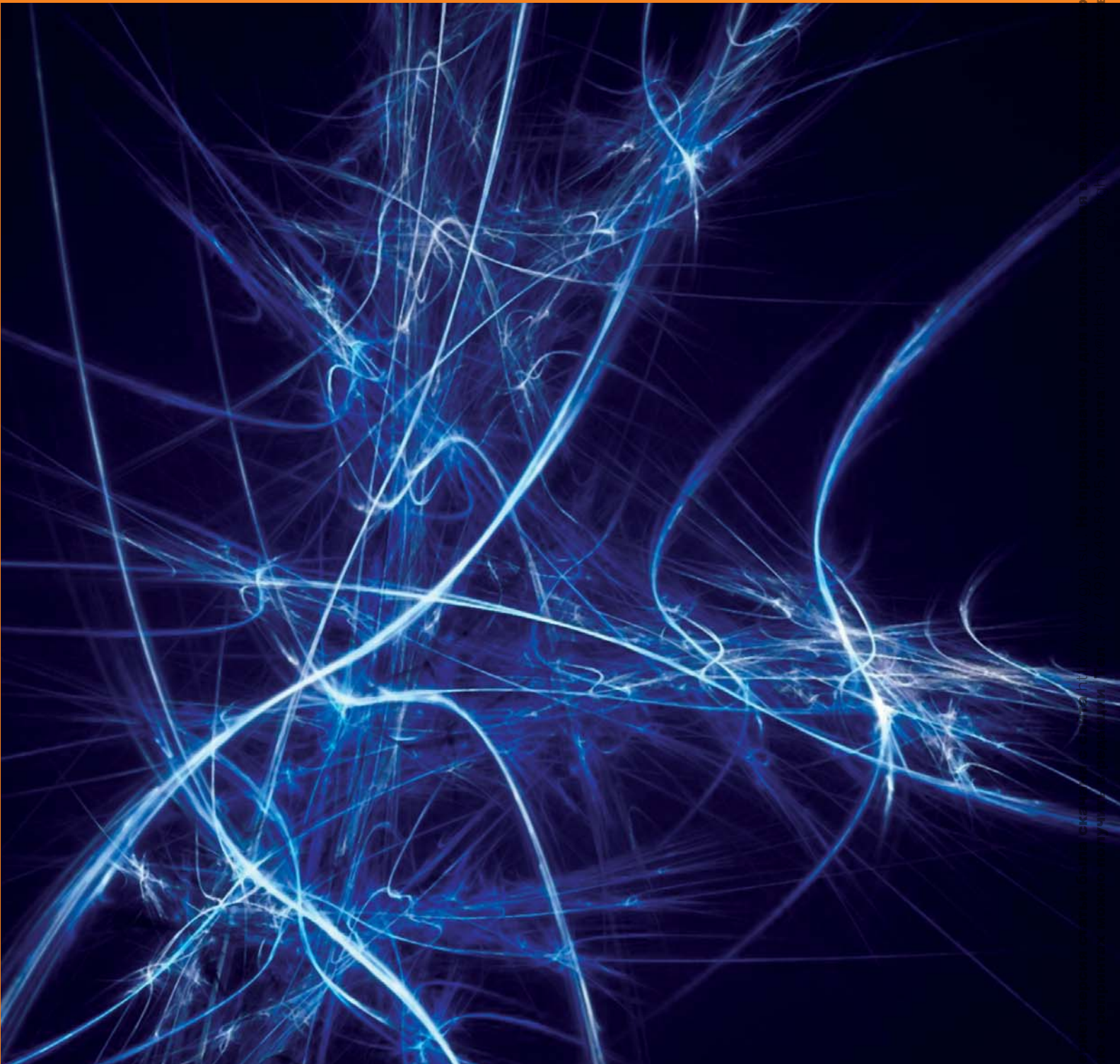


# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 2

во ИРБИС. Все права охраняются.



**OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION**

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 2

[www.gyn.su](http://www.gyn.su)

Данная информация является частью базы данных ИРБИС. Все права охраняются.

# ЗНАЧЕНИЕ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макацария А.Д.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

## Резюме

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 вообрал 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

Тромботическая микроангиопатия, преэклампсия, HELLP-синдром, материнская смертность.

Статья поступила: 23.04.15 г.; в доработанном виде: 25.05.2015 г.; принята к печати: 22.06.2015 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макацария А.Д. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 2: 62-71.

## THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN THE PATHOGENESIS OF OBSTETRIC COMPLICATIONS

Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Gadaeva Z.K., Makatsariya A.D.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

## Summary

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**

*thrombotic microangiopathy, preeclampsia, HELLP-syndrome, maternal mortality.*

**Received:** 23.04.15; **in the revised form:** 25.05.2015; **accepted:** 22.06.2015.

#### **Conflict of interests**

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

#### **For citation**

Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Gadaeva Z.K., Makatsariya A.D. Thrombotic microangiopathy in the pathogenesis of obstetric complications. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 2: 62-71 (in Russian).

#### **Corresponding author**

Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004.

E-mail address: [svetlana\\_akin@mail.ru](mailto:svetlana_akin@mail.ru) (Akinshina S.V.).

### **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 г. Он наблюдал 16-летнюю девушку с лихорадкой, анемией, петехиями, параличом и комой. При аутопсии были обнаружены гиалиновые тромбы в микрососудистом русле. В 1955 г. Gasser и соавт. описали пять детей с острой почечной недостаточностью, сопровождавшейся гемолитической анемией и тромбоцитопенией, и ввели 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 и соавт. в 1952 г. Тромботическая микроангиопатия морфологически проявляется утолщением стенок сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно капилляров и артериол), отеком и слущиванием эндотелиальных клеток от базальной мембраны, образованием тромбоцитарных сгустков и частичной или полной 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 плазмы 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 [4]. 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 мультимеров 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 Шульман в 1960 г. и Апшоу в 1978 г., 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 (см. табл. 1).

#### Тромботическая микроангиопатия:

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП): дефицит активности протеазы фактора фон Виллебранда (vWF) ADAMTS 13

- семейная (врожденная, хроническая рецидивирующая, синдром Апшоу-Шульмана) (дефект гена ADAMTS 13, постоянное снижение активности ADAMTS 13 в плазме крови до 5-10%)
- приобретенная (спорадическая) (ингибиторы ADAMTS 13 или аутоантитела IgG к ADAMTS 13, аутоантитела выявляются у 44-94%) (рецидивирующая в трети случаев)

Гемолитико-уремический синдром (ГУС)

Типичная (эпидемическая) форма: шига-токсин ассоциированный ГУС у детей

Атипичные формы:

- семейная / наследственная / врожденная / хроническая рецидивирующая форма (дефект фактора Н, компонента комплемента С3)
- приобретенная / спорадическая (антитела к компонентам комплемента)

Вторичная ГУС/ТТП:

- индуцированная лекарственными препаратами (оральные контрацептивы, ингибиторы функции тромбоцитов клопидогрел и тиклопидин, циклоспорин А, митомицин С, такролимус, гемцитабин, комбинированная противоопухолевая терапия)
  - постинфекционная (S. pneumoniae)
  - трансплантация костного мозга
  - лучевая терапия
  - беременность
  - системные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, васкулиты)
  - употребление алкоголя
  - метастатические опухоли
  - хирургические вмешательства
  - острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)
  - идиопатическая
- ДВС-синдром

**Таблица 1.** Патологические процессы, ассоциированные с тромбоцитопенией и микроангиопатическим гемолизом.

#### Молекулярные основы патогенеза тромботической микроангиопатии

Моакс с соавт. в 1982 г. впервые выявили аномальные мультимерные 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 мультимеры vWF – ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs member 13 – дизинтегрин-подобной металлопротеазы с последовательностью 13 по типу тромбоспондина 1). 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 мультимер, образующийся при полимеризации мономерных субъединиц с молекулярной массой 225 кДа в эндотелиальных клетках и мегакариocyтах, и накапливающийся в тельцах Weibel-Palade в эндотелиальных клетках и α-гранулах тромбоцитов. Эти ультравысокомолекулярные мультимеры vWF (ULVWF) секретируются активированными эндотелио-

цитами наподобие «лент». В норме эти «ленты» высокомолекулярных комплексов vWF сразу же после экспрессии на плазматической мембране подвергаются распаду на фрагменты с Mw 189, 176 и 140 кДа под действием плазматической металлопротеазы ADAMTS 13 и, следовательно, в циркулирующей крови не обнаруживаются [4]. 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 [14]. Мультимерные «ленты» ULVWF могут фиксироваться на поверхности мембран эндотелиальных клеток при помощи P-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, образующих 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 т.ч. 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%) наблюдается в течение третьего триместра беременности, при циррозе печени, диссеминированных опухлях 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 [5]. 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 [5]. 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. Причинами такого транзиторного выявления антител к ADAMTS 13 может быть, с одной стороны, недостаточная чувствительность доступных в настоящее время диагностических методик, а с другой стороны это 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 является 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 роста служат повышение билирубина (преимущественно непрямого), количества свободного гемоглобина и ретикулоцитов в периферической крови. Характерными признаками микроангиопатической природы гемолиза является обнаружение фрагментов эритроцитов – шистоцитов и отрицательная реакция Кумбса. Причиной образования шистоцитов является резкое сужение сосудов, создающих условия для гемодинамического стресса, обуславливающего фрагментацию эритроцитов. Диагностичес-

Симптом	Диагностические методы	
Гемолиз	Гемоглобин, количество эритроцитов Ретикулоциты Лактатдегидрогеназа Гаптоглобин, свободный сывороточный гемоглобин Реакция Кумбса Количество шистоцитов	
Тромбоцитопения	Количество тромбоцитов	
Органные поражения	Головной мозг	КТ/МРТ с контрастом электроэнцефалография
	Почки	– Сывороточный креатинин – Скорость клубочковой фильтрации – Диурез
	Сердце	– ЭКГ – Тропонины – ЭХО-КГ
	Легкие	– Сатурация, газовый состав крови – Рентгенография/КТ органов грудной клетки
	Свертывающая система крови	– Коагулограмма – D-димер – Активность протеина С – Антифосфолипидные антитела
	Поджелудочная железа	– Глюкоза в крови – Сывороточная амила и липаза
Специальные методы диагностики	Общие методы	– Тест на беременность – Исключение инфекций (антитела к ВИЧ, Hbs антиген, HCV) – Функция щитовидной железы
	ТТП	– Активность, антиген ADAMTS 13 – Антитела к ADAMTS 13 и ингибитор ADAMTS 13 – Антиген vWF, ристоцетин-кофакторная активность – Генетический анализ ADAMTS 13
	ГУС	– Обследование на бактериальные инфекции/токсины ( <i>E. coli.</i> , <i>S. Shigella</i> и т.д.) – Компоненты комплемента C3, C4, CH50 – Генетический анализ генов компонентов системы комплемента
	HELLP-синдром	– Функция печени: АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубин – УЗИ, КТ органов брюшной полости – Протеинурия – Оценка состояния плода – Антифосфолипидные антитела, кофакторы – Антитела к ADAMTS 13 и ингибитор ADAMTS 13
Анамнез	– Сопутствующие ранее перенесенные заболевания – 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 – Лекарственные препараты – Семейный анамнез	

**Таблица 2.** Диагностические подходы, используемые при тромботической микроангиопатии.

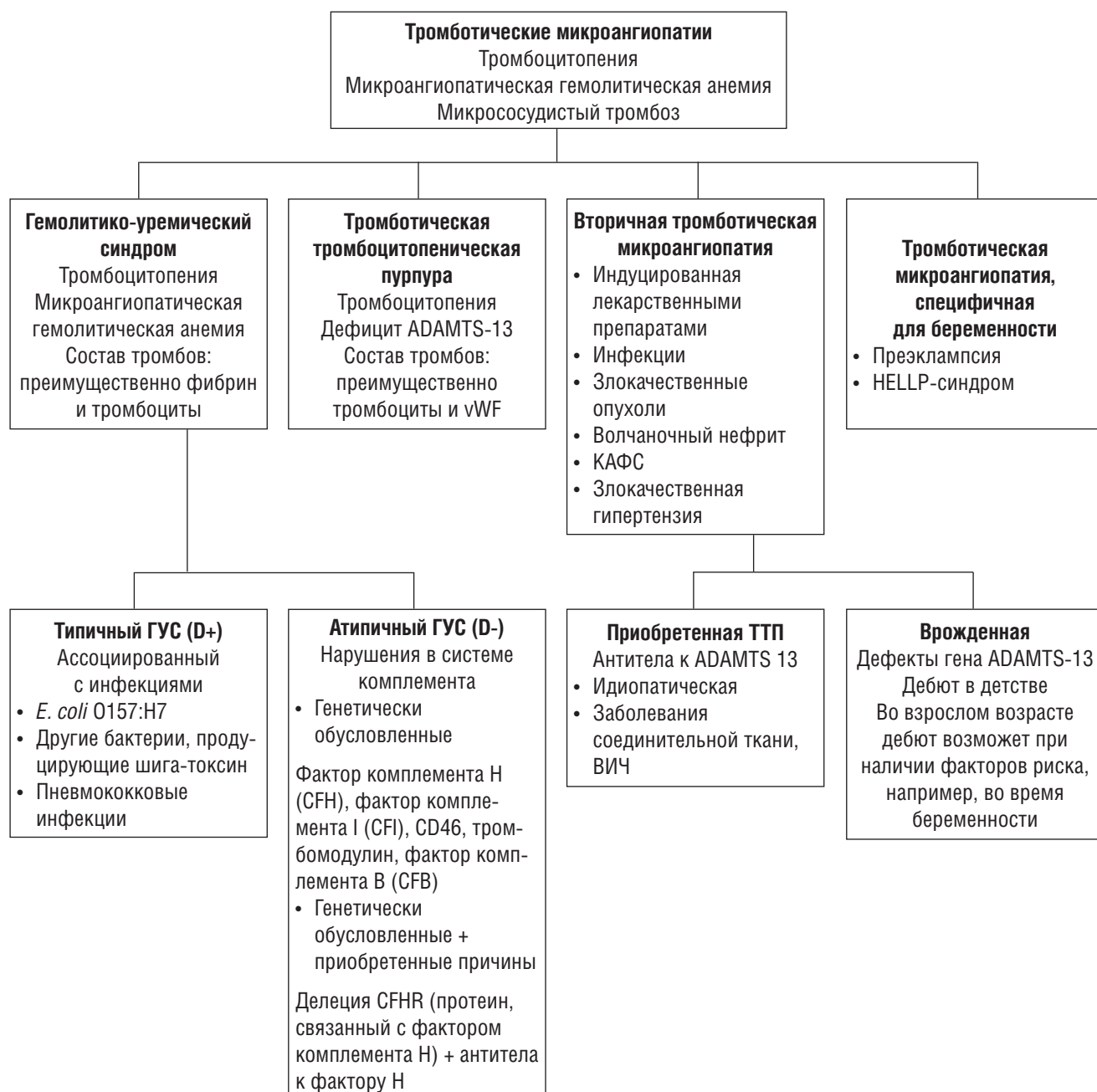
*Примечание.* ТТП - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ГУС - гемолитический уремический синдром.

кие 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 считается одним из важнейших триггерных факторов для развития ТТП. В 12-31% случаев ГУС/ТТП развивается во время беременности или в раннем послеродовом периоде [1,12]. Заболеваемость ТТП во время беременности составляет 1 на 25-100 000 [1]. До внедрения в клиническую практику плазмафереза материнская смертность при ГУС/ТТП составляла 95%, а перинатальная – 80% [12]. Во время беременности наблюдается, с одной стороны, прогрес-

сивное повышение уровней vWF, вероятно, под действием эстрогенов, а с другой – снижение активности ADAMTS 13, что может быть обусловлено повышенным потреблением этого фермента, действие которого направлено на разрушение избыточных количеств ультравысокомолекулярных мультимеров vWF, экспрессируемых активированным 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 интересный клинический случай: у 23-летней женщины в течение 73 месяцев было четыре беременности, заканчивавшиеся самопроизвольными абортными в первом триместре, после



**Рисунок 1.** Осложнения беременности как отдельная форма тромботической микроангиопатии.

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 пяти характерных признаков этого заболевания служат 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 [23]. Ситуация осложняется еще и тем, что HELLP-синдром и экламптические судороги могут развиваться в отсутствие типичных признаков тяжелого гестоза.

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

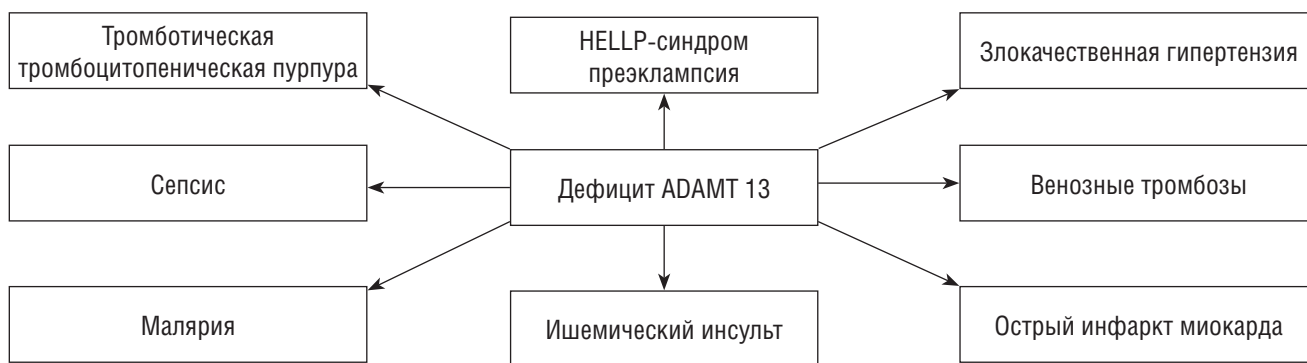


Рисунок 2. Состояния, ассоциированные с дефицитом ADAMTS 13.

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 ТПП, в частности, в условиях АФС.

Согласно нашей концепции, наследственный и/или приобретенный дефицит ADAMTS 13, наряду с генетический тромбофилией и антифосфолипидным синдромом, включая катастрофическую его форму, должен рассматриваться как один из значимых патогенетических факторов возникновения критических состояний в акушерстве (см. 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 наличия 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 принять 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, малярия (см. рис. 2).

#### Принципы терапии ГУС/ТТП

Терапией выбора при ТТП/ГУС является применение свежезамороженной плазмы или плазмаферез. 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 г. 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, инфузия свежезамороженной 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 из них остается недоказанной (см. табл. 3).



Лечение	Способы применения и дозировка	Показания
<i>Лечение с доказанной эффективностью</i>		
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
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
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 свежемороженой 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 свежемороженой плазмы/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Гамма-глобулин в/в	400 мг/кг/день в/в	Эффективность не доказана
Иммуномодуляторы (винкристин, циклофосфамид, циклоспорин)		Механизм действия – иммуносупрессия Дополнительная терапия при недостаточной эффективности применения свежемороженой плазмы/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Антитромбоцитарные препараты	Ацетилсалициловая кислота 100-300 мг/сут. Клопидогрел 75-150 мг/сут.	Эффективность не доказана, увеличивают риск кровотечений ТМА с выраженными ишемическими органами поражениями
<i>Исследуемые препараты</i>		
Рекомбинантный ADAMTS 13		При врожденной форме ТМА замещение дефицитного фактора При аутоиммунной форме преодоление эффекта ингибитора ADAMTS 13?
Каплацизубам, ARC1779, ARC 15105		Блокирование доменов vWF A1, конкурирование за связывания с тромбоцитарным GP Ib/IX

**Таблица 3.** Методы лечения тромботической микроангиопатии.

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 свежемороженой плазмы. Возможные варианты терапии включают высокие дозы глюкокортикоидов, ритуксимаб (моноклональное антитело к CD20 на В-лимфоцитах), в комбинации с циклофосфамидом, циклоспорин, спленэктомии. Так, появились данные о повышении эффективности терапии приобретенной ТТП при одновременном применении плазмафереза и глюкокортикоидов [2,11]. 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 [13].

Важно отметить, недавно появившиеся новые данные о том, что тяжелые формы гестоза являются проявлением тромботической микроангиопатии, могут свидетельствовать о том, что плазмаферез и переливание свежемороженой плазмы должны

рассматриваться в качестве терапии выбора у таких больных. Данные исследований Isler и соавт. (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 профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных [7]. Предполагается, что применение глюкокортикоидов может способствовать восстановлению функций эндотелия, блокаде аутоиммунных патогенетических механизмов, предотвращать внутрисосудистое разрушение эритроцитов и тромбоцитов и прогрессирование ССВО. В частности, рассматривая HELLP-синдром как вариант приобретенной тромботической 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-эффект,

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. Даже при тяжелой тромбоцитопении переливание тромбоцитов показано только у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями, так как это может спровоцировать прогрессирование тромботической микроангиопатии.

### Заключение

Открытия последних лет, связанные с изучением молекулярных механизмов тромботической микроангиопатии, позволяют сделать вывод о том, что эта патология является гораздо более распространенной, чем было ранее принято считать. Важнейшим триггером к развитию как тромботической тромбоцитопенической пурпуры, так и других вариантов тромботической микроангиопатии является беременность. Причинами тому может 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 т.ч. преэклампсии, HELLP-синдрома, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, быть триггером в развитии септического шока. В настоящее время критерии для установления диагноза тромботической микроангиопатии значительно расширены. Эту патологию следует исключать у всех пациентов, у которых выявляется тромбоцитопения в сочетании с гемолитической анемией. Своевременная диагностика тромботической микроангиопатии имеет колоссальное значение для выбора тактики лечения, в т.ч. 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 тромботических 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 тромботические осложнения, необходимо проводить исследование на активность и на выявление ингибиторов ADAMTS 13. В случае отягощенного акушерского и тромботического 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.

### Литература/References:

- Austin S.K., Starke R.D., Lawrie A.S., Cohen H., Machin S.J., Mackie I.J. The VWF/ADAMTS13 axis in antiphospholipid syndrome: ADAMTS13 antibodies and ADAMTS13 dysfunction. *Br J Haematol.* 2008 May; 141 (4): 536-44.
- Bell W.R., Kickler T.S. Thrombocytopenia in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997; 23 (1): 183-94.
- Eerenberg E.S., Levi M. The potential therapeutic benefit of targeting ADAMTS13 activity. *Semin Thromb Hemost.* 2014 Feb; 40 (1): 28-33.
- 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.
- Furlan M. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2003; 1 (2): 243-55.
- George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a syndrome that keeps evolving. *J Clin Apheresis.* 2004; 19 (2): 63-5.
- Isler C.M., Barrilleaux P.S., Magann E.F. et al. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone 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.
- Katz V.L., Farmer R., Kuler J.A. Preeclampsia into eclampsia: Towards a new paradigm. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2000; 182: 1389-94.352.
- 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 May 29; 33 (2): 144-8.
- Klonizakis P. ADAMTS-13 metalloprotease abnormalities in systemic lupus erythematosus: is there a correlation with disease status? *Lupus.* 2013 Apr; 22 (5): 443-52.
- Knöbl P.N. Treatment of thrombotic microangiopathy with a focus on new treatment options. *Hamostaseologie.* 2013 May 29; 33 (2): 149-59.
- 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.
- Lammle B., Kremer J., Studt J.D. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol J.* 2004; 5 (3): 6-11.
- Lammle R., Hovinga J. A. K., Alberio L. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J of Thrombosis and Haemostasis.* 2005; 3: 1663-1675.
- McCrae K.R., Cines D.B. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol.* 1997; 34 (2): 148-58.
- 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: 1432-1435.
- 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. ADAMTS13 deficiency in severe postpartum HELLP syndrome. *Br J Haematol.* 2013 Nov; 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): 536-561.
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 8; 325 (6): 393-7.
21. Ruggenenti 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 May 29; 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.

#### Сведения об авторах:

Акиншина Светлана Владимировна – к.м.н., научный сотрудник кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ПГМУ И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. E-mail: svetlana\_akin@mail.ru. Тел.: +7 (495) 788-58-40.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7 (495) 788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Гадаева З.К. – научный сотрудник кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. E-mail: gemostasis@mail.ru

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7 (495) 788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.

#### About the authors:

Akinshina Svetlana Vladimirovna – MD, PhD, research associate of the Ob/Gyn Department of The First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7 (495) 788-58-40. E-mail: svetlana\_akin@mail.ru.

Bitsadze Victoria Omarovna – MD., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7 (495) 788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Gadaeva Z.K. – MD, research associate of the Ob/Gyn Department of The First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7 (495) 788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.