

А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе,  
Д.Х. Хизроева, С.В. Акиньшина

# ТРОМБОТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ



**Москва**  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2017**

## **ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ**

---

### **РЕЗЮМЕ**

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) представляет собой одно из наиболее тяжело протекающих тромботических осложнений, характеризующихся поражением микрососудов различных органов и сопровождающихся тромбоцитопенией и гемолитической анемией. Термин «ТМА» вобрал в себя несколько нозологий, для которых характерны разные механизмы возникновения микротромбоза. В настоящее время к ТМА относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС), гепарининдуцированную тромбоцитопению, HELLP-синдром. Одним из важнейших триггеров возникновения ТМА является беременность. Этот факт открывает широкие перспективы изучения патогенеза ТМА в контексте физиологических изменений гемостаза во время беременности. В то же время открытие молекулярных механизмов ТМА 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 (ПЭ).

### **ПОНЯТИЕ О ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ, ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЕ, ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

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. На аутопсии были обнаружены гиалиновые тромбы в микрососудистом

русле. В 1955 г. *Gasser et al.* описал пятерых детей с острой почечной недостаточностью, сопровождавшейся гемолитической анемией и тромбоцитопенией, и ввел в клиническую практику термин ГУС.

В настоящее время ТТП и ГУС рассматриваются как проявления ТМА (рис. 1.1). Этот патологический процесс впервые описали *Summers et al.* в 1952 г. ТМА 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 ТМА являются тромбоцитопения и гемолитическая анемия, что связано с потреблением и разрушением тромбоцитов и эритроцитов в микроциркуляторном русле.

Частота возникновения ТТП точно не известна. По данным *Torok et al.* (1995), в период с 1968 по 1991 г. заболеваемость ТТП в США составляла 3,7 на 100 000 населения [1, 2]. По необъяснимым причинам с 1970–80-х гг. наблюдается неуклонный рост заболеваемости ТТП. Остается неясным, связано ли это с увеличением заболеваемости или обусловлено возросшей настороженностью врачей по отношению к этому заболеванию и увеличением частоты его диагностики.

Клинические проявления ТМА зависят от локализации повреждения микрососудов и, следовательно, от вовлечения в патологический процесс различных органов. Так, ТТП характеризуется пентадой симптомов: тромбоцитопенией, микроангиопатической анемией, лихорадкой, поражением почек и неврологической симптоматикой. 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 характерны 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



Рис. 1.1. Тромботическая микроангиопатия

желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Интересно отметить, что в последние несколько лет в значительной доле случаев (в 5–10%) ТТП манифестирует под маской острого панкреатита. Развитие развернутой картины синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), тяжелая почечная, дыхательная, печеночная недостаточность обычно для ТТП не характерны.

ГУС в типичных случаях характерен для детского возраста, в то время как ТТП развивается у взрослых преимущественно в возрасте 40 лет. Однако существует и другая форма ГУС, развивающаяся у взрослых и клинически во многом неотличимая от ТТП. Кроме того, лишь у 40% пациентов с ТТП выявляется классическая пентада симптомов. В то же время неврологическая симптоматика при ТТП бывает выражена в 78% случаев, а при ГУС — у трети пациентов [3, 4]. В связи с этим дифференцировать ГУС от ТТП, основываясь на клинических данных, часто бывает невозможным. Именно поэтому подход к классификации ГУС и ТТП был изменен. В настоящее время, основываясь на единстве патологических процессов, в основе которых лежит ТМА, ГУС и ТТП объединены в понятие ГУС/ТТП. Отдельно выделяют лишь ГУС у детей, вызываемый шигатоксином и шигалеподобным токсином и ассоциированный с инфекцией *Shigella* или *E. coli*. Это связано с тем, что методы лечения и исходы при детской форме ГУС значительно отличаются от таковых при ГУС/ТТП взрослых.

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. 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 не проявляться вплоть до воздействия какого-либо сильного провоцирующего фактора. Например, триггером развития первого эпизода ТТП у таких больных может стать беременность. Кроме того, стимулом к развитию острого эпизода ТТП у больных со снижен-

ной активностью ТТП в плазме крови могут стать 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 <5–10%) ТТП принимает хроническое рецидивирующее течение с рождения, а ведущим синдромом становится прогрессирующая почечная недостаточность. Впервые двух таких детей описали *Schulman* в 1960 г. и *Upshaw* 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 нед. 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 [4]. 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. Триггерами развития рецидива могут служить беременность, хирургическое вмешательство, инфекция, вакцинация.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время принята следующая классификация ТМА (табл. 1.1).

Таблица 1.1

### Патологические процессы, ассоциированные с тромбоцитопенией и микроангиопатическим гемолизом

Тромботическая микроангиопатия	
<b>ТТП:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дефицит активности протеазы фактора фон Виллебранда (vWF) ADAMTS 13;</li> <li>• семейная — врожденная, хроническая рецидивирующая, синдром Апшоу—Шульмана (дефект гена <i>ADAMTS 13</i>, постоянное снижение активности ADAMTS 13 в плазме крови до 5–10%);</li> <li>• приобретенная — спорадическая, рецидивирующая в трети случаев (ингибиторы ADAMTS 13 или аутоантитела IgG к ADAMTS 13, которые выявляются у 44–94%).</li> </ul>

Окончание табл. 1.1

<b>Тромботическая микроангиопатия</b>
<p><b>ГУС</b></p> <p>Типичная (эпидемическая) форма: шигатоксин-ассоциированный ГУС у детей.</p> <p>Атипичные формы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• семейная/наследственная/врожденная/хроническая рецидивирующая формы (дефект фактора H, компонента комплемента C3);</li> <li>• приобретенная/спорадическая (антитела к компонентам комплемента).</li> </ul> <p><b>Вторичная форма ГУС/ТТП:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• индуцированная лекарственными препаратами (такими как 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 (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС), 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><b>ДВС-синдром.</b></p> <p><b>Пароксизмальная ночная гемоглобинурия</b></p>

## **ТЯЖЕЛЫЕ ФОРМЫ ГЕСТОЗА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛИНИЧЕСКУЮ КАРТИНУ**

В 1954 г. *Pritchard et al.* впервые описали три случая гестоза, при которых наблюдались внутрисосудистый гемолиз, тромбоцитопения и нарушение функции печени. В 1976 г. *Pritchard* описал 95 женщин с гестозом, у 29% из них наблюдалась тромбоцитопения, а у 2% — анемия. В это же время *Goodlin* описал 16 женщин с тяжелым гестозом, сопровождавшимся тромбоцитопенией и анемией, и назвал данное заболевание «великий раздражитель», так как проявления гестоза могут быть необычайно разнообразны. Термин «HELLP-синдром» (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*) впервые был введен в клиническую практику *Weinstein* в 1982 г. для обозначения чрезвычайно прогрессирующей формы гестоза,