Случай из практики

Случай из практики
УДК 616.155.294-07-08-036.82
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-1-9

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С ПРИОБРЕТЕННОЙ ФОРМОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

Валерий Владимирович Войцеховский[1]✉, Екатерина Александровна Филатова[2], Татьяна Владимировна Есенина[3], Наталья Анатольевна Федорова[4]

[1]✉Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия, voitsehovsckij@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-9617-2733
[2-4]Амурская областная клиническая больница, Благовещенск, Россия
[2]ekaterina.gladun.86@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8231-2857
[3]gematology@bk.ru, https://orcid.org/0000-0001-9149-6977
[4]natalia_fedorova04@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6277-9521

Аннотация. Цель исследования – изложить собственный опыт терапии приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП, болезнь Мошковица). Пациентка, 32 года. Диагноз выставлен во время беременности. Клинически имели место гемолитическая анемия и геморрагический синдром вследствие тромбоцитопении. При поступлении в стационар шистоциты в мазке периферической крови не были обнаружены и уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) был не высоким. Поэтому был выставлен диагноз синдром Фишера-Эванса. Однако в дальнейшем уровень ЛДГ значительно повысился, появилась неврологическая симптоматика и в мазке крови диагностированы шистоциты – 2,2 %. Выставлен диагноз ТТП, который впоследствии был подтвержден исследованием активности ADAMTS-13 (0 %) и наличием ингибитора. В лечении использовали плазмообмены, глюкокортикоиды, ритуксимаб, при повышении тромбоцитов более 50×10^9/л – прямые антикоагулянты, симптоматическую терапию. Достигнута ремиссия заболевания, сохраняющаяся по настоящее время.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, диагностика, лечение.

Для цитирования: Клиническое наблюдение пациентки с приобретенной формой тромботической тромбоцитопенической пурпуры / В.В. Войцеховский, Е.А. Филатова, Т.В. Есенина и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2025. – № 1. – С. 56-60. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-1-9.

CLINICAL OBSERVATION OF A PATIENT WITH ACQUIRED FORM OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Valery V. Voitsekhovsky[1]✉, Ekaterina A. Filatova[2], Tatyana V. Yesenina[3], Natalya A. Fedorova[4]

[1]✉Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia, voitsehovsckij@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-9617-2733
[2-4]Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk, Russia
[2]ekaterina.gladun.86@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8231-2857
[3]gematology@bk.ru, https://orcid.org/0000-0001-9149-6977
[4]natalia_fedorova04@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6277-9521

Abstract. The goal of the study is to present our own experience in the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP, Moshkowitz disease). The patient is 32 years old. The diagnosis was made during pregnancy. Clinically, hemolytic anemia and hemorrhagic syndrome due to thrombocytopenia were present. On admission to the hospital, schistocytes were not detected in the peripheral blood smear and the lactate dehydrogenase (LDH) level was not high. Therefore, Fisher-Evans syndrome was diagnosed. However, later the LDH level increased significantly, neurological symptoms appeared and schistocytes were diagnosed in the blood smear – 2,2 %. A diagnosis of TTP was made, which was subsequently confirmed by a study of ADAMTS-13 activity (0 %) and the presence of an inhibitor. The treatment included plasma replacement, glucocorticoids, rituximab, and if platelets increase to more than 50×10^9/l – direct anticoagulants, symptomatic therapy. Remission of the disease was achieved and continues to this day.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, diagnosis, treatment

For citation: Clinical observation of a patient with acquired form of thrombotic thrombocytopenic purpura / V.V. Voitsekhovsky, E.A. Filatova, T.V. Yesenina, et al. // Far Eastern medical journal. – 2025. – № 1. – P. 56-60. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2025-1-9.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП, болезнь Мошковица) – это редкое, угрожающее жизни, острое заболевание, относящееся к группе тромботических микроангиопатий (ТМА), в основе которого лежит неиммунная тромбоцитопения, возникающая вследствие потребления тромбоцитов в процессах распространенного тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла, неиммунная гемолитическая анемия, возникающая вследствие механического внутрисосудистого гемолиза, и полиорганная дисфункция [1]. В патогенезе заболевания ведущая роль принадлежит дефициту металлопротеазы ADAMTS-13 (A Disintegrin and Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats, member 13), при отсутствии патологии, расщепляющей мультимеры фактора Виллебранда. Повреждение эндотелия сосудов способствует выделению из его клеток в кровь фактора Виллебранда, крупные мультимеры которого связываются с рецепторами тромбоцитов. Поскольку при ТТП имеет место дефицит или полное отсутствие ADAMTS-13, расщепления этих мультимеров не происходит и развивается процесс патологического тромбообразования [2]. Появляются микротромбы, состоящие из фактора фон Виллебранда и тромбоцитов, которые вызывают обструкцию мелких сосудов, и как следствие тромбоцитопению потребления и механический гемолиз внутри артериол и капилляров [3, 4]. Приобретенная форма болезни Мошковица обусловлена наличием аутоиммунного ингибитора ADAMTS-13, она может быть как самостоятельной патологией (первичная ТТП), так и развиваться на фоне ряда заболеваний, беременности, приема медикаментов и т. д. (вторичная ТТП). Наследственная форма заболевания обусловлена мутацией гена ADAMTS-13 и носит название – синдром Апшо-Шульмана. Клинические и лабораторные проявления болезни Мошковица: 1) геморрагический синдром вследствие тяжелой тромбоцитопении; 2) механический микроангиопатический гемолиз с появлением в крови фрагментированных эритроцитов – шистоцитов, высоким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ), и отрицательной пробой Кумбса; 3) ишемическое поражение органов с развитием полиорганной недостаточности [5]. При ТТП основным органом-мишенью является центральная нервная система (ЦНС), что отличает это заболевание от других вариантов ТМА – HELLP-синдрома возникающего у беременных и гемолитико-уремического синдрома, где органами-мишенями являются соответственно печень и почки [1, 2, 4]. Синдромы всех вариантов ТМА могут быть схожими, абсолютным диагностическим признаком ТТП является снижение активности ADAMTS-13 в сыворотке менее 10 %. ТТП – крайне редкое заболевание, в Российской Федерации по данным регистра ТТП на 04.08.2023 г. было зарегистрировано 89 пациентов, из них с врожденной формой – 19 чел. [1]. Для терапии приобретенной ТТП традиционно используют плазмозамены (плазмообмены) 1–1,5 объема циркулирующей плазмы. В случае невозможности экстренного плазмообмена необходимо введение свежезамороженной (СЗП) или криосупернатантной плазмы из расчета 25–30 мл/кг массы в сутки [5, 6, 7, 8]. Эффективны глюкокортикоиды (преднизолон – 1 мг/кг массы тела), ритуксимаб (375 мг/м^2 1 раз в неделю – 4 недели) [5, 6, 7, 8]. После того как уровень тромбоцитов повышается более 50×10^9/л, профилактически назначают прямые антикоагулянты и дезагреганты [5, 6, 7, 8]. В последнее время в терапии ТТП начал использоваться каплацизумаб [9, 10].

В связи с редкостью заболевания приводим случай из личной практики авторов.

Пациентка М., 1992 г. р., гражданка одного из государств Центральной Азии. Беременность 9 недель, на учет встала в 5-6 недель, какой либо патологии не было диагностировано. Беременность четвертая по счету, предыдущие беременности и роды протекали без осложнений. Ранее на учете у гематолога по месту жительства никогда не состояла. 1.05.2023 г. впервые отметила слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, желтушность кожного покрова, иктеричность склер, темную мочу, кровоточивость десен, носовые кровотечения, геморрагии на коже. 9.05.2023 г. – данные симптомы усилились, появились боли в животе. 10.05.2023 г. была осмотрена

гинекологом женской консультации, направлена в областную инфекционную больницу (АОИБ) с подозрением на вирусный гепатит. В АОИБ обследована, диагностированы гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, анемия, ретикулоцитоз, тромбоцитопения. С подозрением на гемолитическую анемию была переведена в Амурскую областную клиническую больницу (АОКБ), госпитализирована в гематологическое отделение.

При поступлении общее состояние тяжелое, обусловлено анемическим синдромом. Телосложение гипостеническое. Положение пассивное из-за выраженной слабости. Отмечается интенсивно желтушная окраска кожного покрова и склер. На коже петехии и экхимозы в большом количестве. В ротовой полости, на языке и внутренних поверхностях щек – кровоизлияния. При аускультации над всей поверхностью легких дыхание везикулярное, без хрипов. На верхушке сердца выслушивался систолический анемический шум. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 90 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Нижний полюс селезенки пальпировался на 2 см ниже левой реберной дуги. Размеры печени не увеличены. Цвет мочи – темно-коричневый. Диурез достаточный.

Клинический анализ крови при поступлении в гематологическое отделение АОКБ: эритроциты – $2{,}69\times10^{12}$/л, гемоглобин – 76 г/л, ретикулоциты – 36 ‰, нормоциты 10:100, шистоциты – не обнаружены, тромбоциты – 26×10^{9}/л, лейкоциты – $4{,}11\times10^{9}$/л, миелоциты – 2 %, юные – 1 %, палочкоядерные – 6 %, сегментоядерные – 72 %, моноциты – 6 %, лимфоциты – 13 %, СОЭ – 55 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,61 ммоль/л, общий белок – 72,5 г/л, мочевина – 4,2 ммоль/л, креатинин – 45 мкмоль/л, билирубин общий – 90,1, прямой – 11,3, непрямой – 78,8 мкмоль/л, АСТ – 37,2 Ед/л, АЛТ – 41,2 Ед/л, ЛДГ – 501 Ед/л (норма – 130–250).

Выполнена стернальная пункция – гемобластоз исключен. Изменения в лейкоцитарной формуле были расценены как лейкемоидная реакция миелоидного (нейтрофильного) типа.

Проба Кумбса – дважды отрицательная. Тест Хема – дважды отрицательный. Положительная проба мочи на свободный гемоглобин. Коагулограмма: фибриноген – 3,30 г/л; АЧТВ – 32,8 с; протромбиновое время – 11,1 с, тромбиновое время – 13 с.

УЗИ органов брюшной полости: селезенка – длина 13,6 см, ширина 8 см. КТ грудной клетки – патологических изменений со стороны легких не выявлено.

Проводился дифференциальный диагноз между синдромом Фишера-Эванса (сочетание иммунной гемолитической анемии и иммунной тромбоцитопенической пурпуры), пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), тромботической микроангиопатией (ТТП), наследственными гемолитическими анемиями. Шистоциты в первых мазках периферической крови не обнаружены, ЛДГ увеличена незначительно, неврологической симптоматики при поступлении не было, поэтому на первом этапе диагноз ТТП был отвергнут. Иммунофенотипирование: ПНГ клон не выявлен. Выставлен рабочий диагноз – синдром Фишера-Эванса. Проводилась следующее лечение: дексаметазон 40 мг внутривенно первые три дня, в дальнейшем была переведена на преднизолон 60 мг в сутки в таблетках; гемотрансфузионная (эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами от индивидуально подобранного донора), и др. симптоматическая терапия. Селезенка сократилась, геморрагический синдром на коже и видимых слизистых разрешился. Однако желтушность усилилась. 18.05. присоединились головная боль, затруднение речи, отсутствие движений и чувствительности в левой руке; продолжительной приступа – 30 мин, после этого движения в левой руке, речь полностью восстановились. Осмотрена неврологом, клинически и на КТ головного мозга патологии не выявлено.

Клинический анализ крови от 18.05.2023 г.: эритроциты – $2{,}67\times10^{12}$/л, гемоглобин – 87 г/л, ретикулоциты – 50 ‰, тромбоциты – 16×10^{9}/л, лейкоциты – $14{,}37\times10^{9}$/л, СОЭ – 9 мм/ч.

В биохимическом анализе крови от 18.05.2023 – значительное увеличение уровня ЛДГ – 2 293 Ед/л, билирубина – 145,8-16,5-129,3 мкмоль/л, другие показатели без существенной динамики.

В связи с наличием признаков поражения ЦНС было дано задание лаборатории – внимательно искать шистоциты, при подсчете в мазке крови – 22 ‰ (2,2 %). Выставлен диагноз – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица). До начала сеансов плазмообмена была взята кровь для исследования активности и ингибитора ADAMTS-13 (т. к. после введения СЗП ее содержание увеличивается) и направлена в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России (г. Москва). Начаты сеансы плазмообмена, с объемом замещения 2,5 л свежезамороженной плазмы. Преднизолон, 60 мг в сутки. При повышении количества тромбоцитов более 50×10^{9}/л назначены антикоагулянты (эниксум 0,4×1 раз в сутки).

После первого сеанса плазмообмена в клинический анализе крови было отмечено значительное увеличение количества тромбоцитов (без переливания тромбоконцентрата!) – 68×10^{9}/л, увеличение показателей эритроцитов – $2{,}85\times10^{12}$/л и гемоглобина – 93 г/л, количество шистоцитов (14 ‰ – 1,4 %) и ретикулоцитов (30 ‰) несколько уменьшилось.

После второй плазмозамены тромбоциты повысились более 100×10^{9}/л и было выполнено прерывание беременности на сроке 10 недель, без осложнений.

Результат исследования активности ADAMTS-13 – 0 (норма – более 80 %). Выявлен ингибитор ADAMTS-13. Диагноз приобретенной формы ТТП был подтвержден. Дальнейшая тактика ведения пациентки была обсуждена и согласована с ведущими специалистами по этой проблеме ФГБУ НМИЦ гематологии (г. Москва).

После окончательной верификации диагноза начато введение ритуксимаба 375 мг/м^2 1 раз в неделю № 4. Сеансы плазмообмена продолжались до полной нормализации клинического и биохимического анализов крови, затем постепенная их отмена. После достижения ремиссии – постепенное снижение дозы преднизолона, до полной отмены. После достижения клинической ремиссии вновь проведено исследование активности ADAMTS-13 – 91 %. За пациенткой ведется динамическое наблюдение. Состояние в настоящее время удовлетворительное. Клинические и биохимические анализы в норме. Рецидива заболевания не было.

Особенностями ТТП у данной пациентки являлись небольшой процент шистоцитов в периферической крови и невысокие показатели ЛДГ при поступлении в стационар, чем и была обусловлена задержка верификации заболевания. В дальнейшем было отмечено значительное увеличение ЛДГ и появление фрагментированных эритроцитов, развилась преходящая неврологическая симптоматика, что позволило установить диагноз ТТП, который впоследствии был подтвержден отсутствием активности и наличием ингибитора ADAMTS-13. В процессе лечения наблюдались быстрый ответ на плазмообмены и отсутствие рецидивов после их отмены.

Список источников

1. Галстян Г.М., Клебанова Е.Е. Протокол обследования пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / Под ред. Е.Н. Паровичниковой. – М.: ИД «Практика», 2024. – С. 61-73. ISBN 978-5-89816-204-7.
   Galstyan G.M., Klebanova E.E. Examination protocol for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura // Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system. Ed. by E.N. Parovichnikova. – M.: ID «Praktika», 2024. – P. 61-73. ISBN 978-5-89816-204-7.
2. Филатов Л.Б. Тромботические микроангиопатии // Клиническая онкогематология. – 2008. – № 4. – С. 366-376.
   Filatov L.B. Thrombotic microangiopathies // Clinical oncohematology. – 2008. – № 4. – P. 366-376.
3. Kentouche K., Voigt A., Schleussner E., Schneppenheim R., Budde U., Beck J.F., Stefanska-Windyga E., Windyga J. Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome // Hamostaseologie. – 2013. May 29. – Vol. 33, № 2. – P. 144-8. doi: 10.5482/HAMO-13-04-0025.
4. Ahmed S., Siddiqui R.K., Siddiqui S.A., Zaidi S.A., Cervia J. HIV-associated thrombotic microangiopathy // Postgrad. Med. J. – 2002. – № 78 (923). – P. 520-5. doi: 10.1136/pmj.78.923.520.
5. Галстян Г.М., Клебанова Е.Е. Диагностика тромботической тромбоцитопенической пурпуры // Терапевтический архив. – 2020. – № 92 (12). – С. 207-217. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.20050.
   Galstyan G.M., Klebanova E.E. Diagnostics of thrombotic thrombocytopenic purpura // Therapeutic Archive. – 2020. – № 92 (12). – P. 207-217. doi: 10.26442/00403660.2020.12.20050.
6. Войцеховский В.В., Филатов Л.Б., Пивник А.В., Авдонин П.В., Есенина Т.В., Судаков А.Г. Особенности диагностики и лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры, развившейся во время беременности: обзор литературы и собственное наблюдение // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 586-597.
   Voitsekhovsky V.V., Filatov L.B., Pivnik A.V., Avdonin P.V., Yesenina T.V., Sudakov A.G. Features of diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura that developed during pregnancy: a literature review and personal observation // Clinical oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice. – 2014. – Vol. 7, № 4. – P. 586-597.
7. Кузнецова Е.Ю., Соколова-Попова Т.А., Ольховик Т.И., Михалев М.А., Бахтина В.И., Кузнецова-Подзолкова Е.П. Клинический случай своевременной диагностики и успешной терапии больной с болезнью Мошковица // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=29928 (дата обращения: 25.07.2024).
   Kuznetsova E.Yu., Sokolova-Popova T.A., Olkhovik T.I., Mikhalev M.A., Bakhtina V.I., Kuznetsova-Podzolkova E.P. Clinical case of timely diagnosis and successful therapy of a patient with Moshkowitz disease // Modern Problems of Science and Education. – 2020. – № 4; URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=29928 (Date of access: 25.07.2024).
8. Семенова М.В., Саррахов Д.Д., Гилимханова А.Р., Камалова А.Р., Вахитов П.Г., Мусина А.А., Исламгараев Б.А. Клинический случай беременности, осложнённой тромботической тромбоцитопенической пурпурой // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – № 9 (2). – С. 50-57. https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.2.5.
   Semenova M.V., Sarrakhov D.D., Gilimkhanova A.R., Kamalova A.R., Vakhitov P.G., Musina A.A., Islamgaraev B.A. Clinical case of pregnancy complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – № 9 (2). – P. 50-57. https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.2.5

9. Галстян Г.М., Клебанова Е.Е. Протокол лечения приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови; Под ред. Е.Н. Паровичниковой. – М.: ИД «Практика», 2024. – С. 83-90. ISBN 978-5-89816-204-7.
Galstyan G.M., Klebanova E.E. Treatment protocol for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system. Ed. by E.N. Parovichnikova. – M.: PH «Praktika», 2024. – P. 83-90. ISBN 978-5-89816-204-7.

10. Галстян Г.М., Масчан А.А., Клебанова Е.Е., Калинина И.И. Лечение приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры // Терапевтический архив. – 2021. – № 93 (6). – С. 736-745. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200894.
Galstyan G.M., Maschan A.A., Klebanova E.E., Kalinina I.I. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // Therapeutic archive. – 2021. – № 93 (6). – 736-745. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200894.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.01.2025.
The article was accepted for publication 12.01.2025.

❑❑❑