

Клинические рекомендации

## **Тромботическая тромбоцитопеническая пурпурा**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

M31.1

Возрастная группа:

взрослые/ дети

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

Национальное гематологическое общество

Национальное общество детских гематологов и онкологов

Ассоциация анестезиологов-реаниматологов

Российское общество акушеров-гинекологов

Национальная ассоциация специалистов менеджмента крови пациента

## **Оглавление**

Оглавление .....	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ....	8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	11
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	12
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	12
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ....	15
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	17
2.1 Жалобы и анамнез .....	18
2.2 Физикальное обследование.....	19
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	20
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	24
2.5 Иные диагностические исследования.....	25
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	27
3.1. Трансфузии свежезамороженной плазмы и терапевтический плазмообмен .....	27
3.2. Кортикостероиды для системного применения.....	30
3.3. #Ритуксимаб** .....	32

3.4. Другие методы лечения.....	34
3.5. Сопутствующая и сопроводительная терапия .....	36
3.6. Ведение пациенток с ТТП во время беременности .....	37
 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	40
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	40
6. Организация оказания медицинской помощи .....	42
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	43
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	44
Список литературы.....	45
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	55
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	58
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	60
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	62
Приложение В. Информация для пациента .....	64
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросыники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	72

## **Список сокращений**

- ГКС – кортикостероиды для системного применения
- ГУС – гемолитико-уре米ческий синдром
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КСП – криосупернатантная плазма
- КТ – компьютерная томография
- ЛДГ - лактатдегидрогеназа
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- СЗП – свежезамороженная плазма
- СКВ - системная красная волчанка
- ТМА – тромботическая микроангиопатия
- ТПО – терапевтический плазмообмен
- ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпурा
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЭКГ – электрокардиограмма
- ЭЭГ – электроэнцефалограмма
- ADAMTS13 - A Disintegrin and Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif, member 13

## **Термины и определения**

**Тромботическая тромбоцитопеническая пурпурा (ТТП)** – это редкое, угрожающее жизни, острое заболевание, относящееся к группе тромботических микроангиопатий, 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 полиорганская дисфункция. В основе патогенеза ТТП лежит недостаточная активность металлопротеазы ADAMTS13.

**ADAMTS13 - A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif, member 13** плазменный белок, регулирующий взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда. Отсутствие или низкая активность ADAMTS13 является причиной потребления тромбоцитов в образующихся микротромбах, вызывающих обструкцию артериол и капилляров, внутрисосудистых механический гемолиз и клинические проявления ТТП.

**Тромбоцитопения потребления** – неиммунная тромбоцитопения, вызванная потреблением тромбоцитов в результате тромбообразования.

**Микроангиопатическая гемолитическая анемия** – неиммунная гемолитическая анемия, вызванная внутрисосудистым механическим разрушением эритроцитов.

**Врожденная форма ТТП или синдром Апшоу-Шульман** — это генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями гена *ADAMTS13*, приводящими к дефициту фермента.

**Приобретенная ТТП** — это иммуноопосредованная форма ТТП, в основе патогенеза которой лежит появление антител к ADAMTS13, подразделяется на первичную и вторичную иммуноопосредованные формы

**Первичная иммуноопосредованная ТТП** - приобретенная форма ТТП, при которой не находят заболеваний или причин, вызвавших образование аутоантител к ADAMTS13.

**Вторичная иммуноопосредованная ТТП** - приобретенная форма ТТП, при которой не выявляются заболевания (системная красная волчанка, ВИЧ, инфекция и др.) или причины (беременность, препараты и др.), приведшие к образованию антител к ADAMTS13.

**Клинический ответ** - нормализация концентрации тромбоцитов выше нижней границы ( $> 150 \times 10^9/\text{л}$ ) и активность ЛДГ не превышает 1,5 нормы после прекращения терапевтических плазмообменов (ТПО).

**Клиническая ремиссия** - клинический ответ, сохраняющийся после прекращения ТПО более 30 дней. [1]

**Частичная ADAMTS13-ремиссия** - состояние, когда у пациента плазменная активность ADAMTS13  $\geq 20\%$ , но ниже нижней границы нормы для данного метода определения активности.

**Полная ADAMTS13-ремиссия** - состояние, когда у пациента плазменная активность ADAMTS13 выше нижней границы нормальных значений для данного метода определения активности. [2]

**Обострение** - уменьшение концентрации тромбоцитов ниже нижней границы ( $<150 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение активности ЛДГ, потребность возобновления ТПО в срок до 30 дней после возникновения клинического ответа на ТПО.

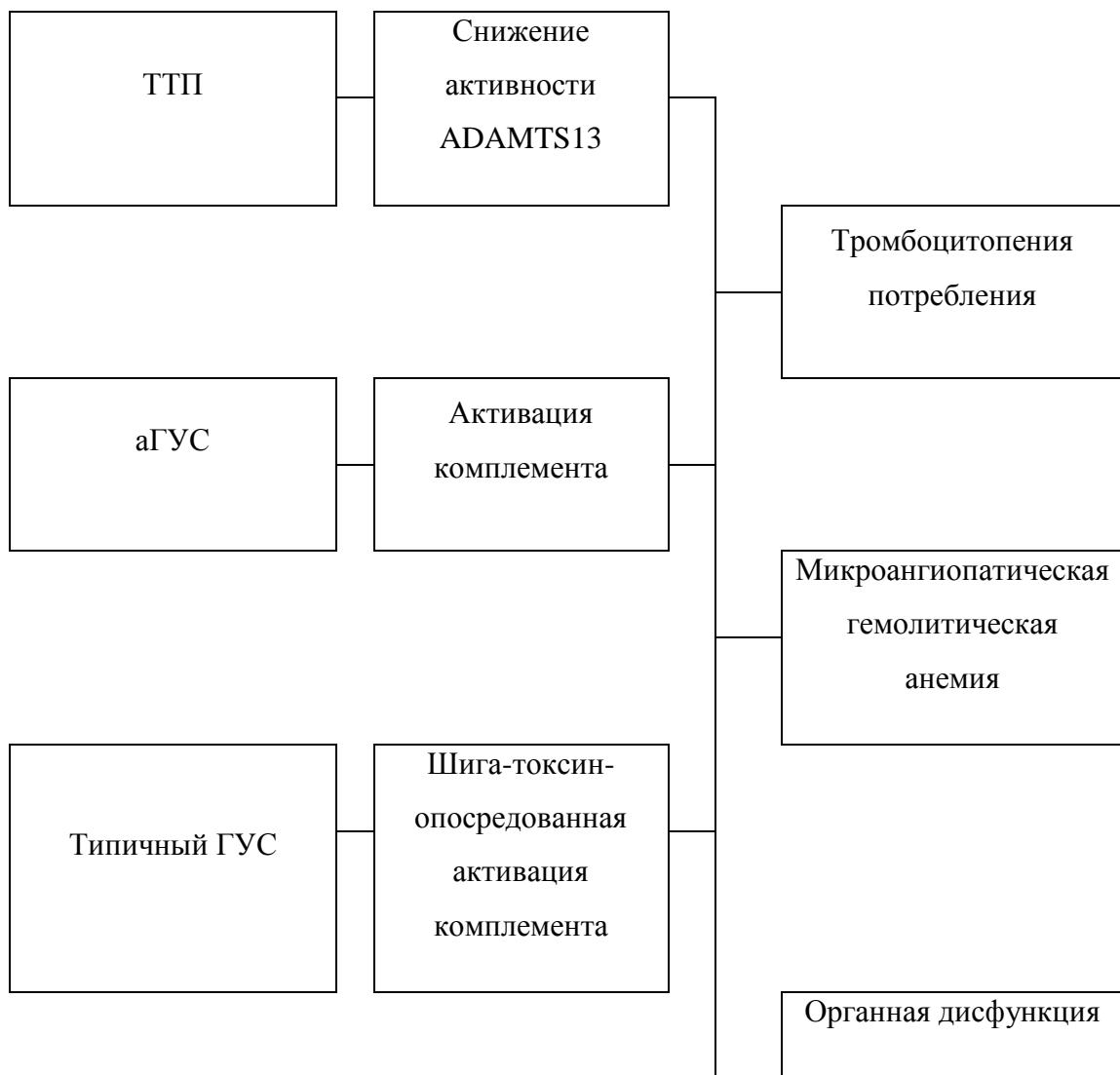
**Рецидив** - уменьшение концентрации тромбоцитов ниже нижней границы ( $<150 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение активности ЛДГ более, чем в 1,5 раза с клиническими симптомами или без таковых спустя более 30 дней после прекращения ТПО, потребность в возобновлении терапии.

**Рефрактерная ТТП** - персистирующие тромбоцитопения ( $<50 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение сывороточной концентрации ЛДГ ( $> 1,5$  нормы), несмотря на пять ТПО. К тяжелым случаям относят тромбоцитопению  $<30 \times 10^9/\text{л}$ .

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

**Тромботическая тромбоцитопеническая пурпурा (ТТП)** – относится к группе **тромботических микроангиопатий (ТМА)**. ТМА представляют собой группу заболеваний, имеющих различный патогенез, но сходные клинические проявления, характеризующихся особым типом поражения сосудов микроциркуляторного русла, клинически проявляющегося неиммунной микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией потребления и ишемическим повреждением органов, приводящим к нарушению их функции вплоть до развития полиорганной недостаточности.



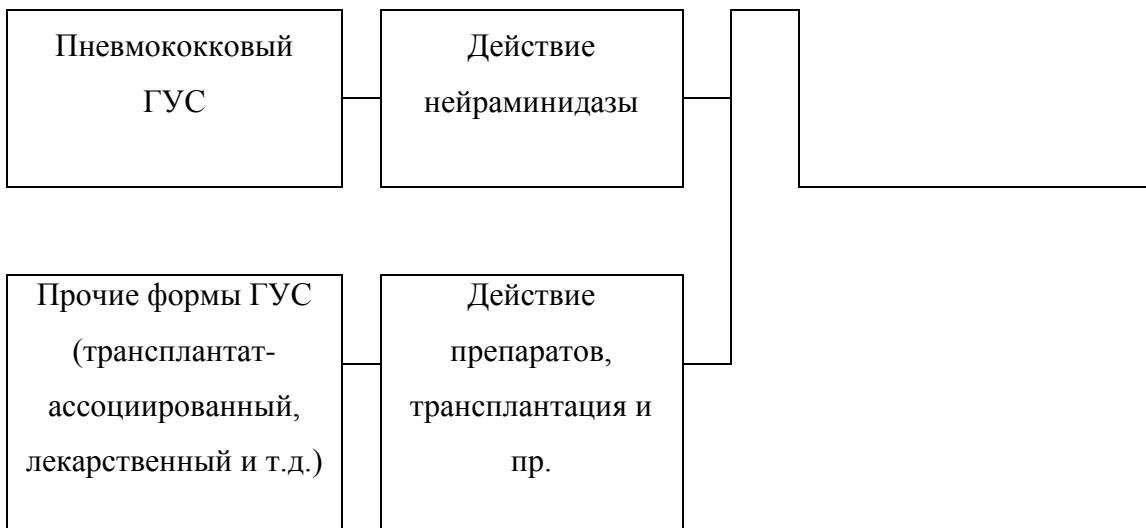


Рисунок 1. Патогенез различных форм ТМА.

Примечания. аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром, ГУС - гемолитико-уремический синдром

Кроме ТТП, группа ТМА включает атипичный гемолитико-уремический синдром (ГУС), шига-токсин-ассоциированный гемолитико-уремический синдром, пневмококковый ГУС, а также ряд вторичных ТМА, ассоциированных с различными заболеваниями (рис. 1).

**ТТП** – это орфанное заболевание, в основе которого лежит неиммунная тромбоцитопения, неиммунная гемолитическая анемия и полиорганская дисфункция, возникающие вследствие дефицита ADAMTS13

## 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В основе развития ТТП лежит снижение активности ADAMTS13. ADAMTS13 – металлопротеаза, принадлежащая к семейству пептидазных белков «ADAM» (A Disintegrin And Metalloproteinase). Ген *ADAMTS13* локализуется в 9 хромосоме. Синтез ADAMTS13 в основном происходит в звездчатых клетках печени, а также в надпочечниках и почках. Биологическая роль ADAMTS 13 заключается в отщеплении фрагментов от мультимерного комплекса фактора фон Виллебранда, для регулирования чрезмерной его активности. Фактор Виллебранда в виде сверхкрупных молекул содержится в тельцах Вайбеля-Паладе эндотелиальных клеток, в тромбоцитах. Фактор Виллебранда выделяется клетками в области сосудистого повреждения и оказывает протромботический эффект, усиливая адгезию и агрегацию тромбоцитов на поверхности эндотелиальных клеток. Наибольший протромботический эффект оказывают сверхкрупные мультимеры молекулы фактора фон Виллебранда, связывающиеся с GP1b

рецепторами тромбоцитов, но в норме их в циркуляции не обнаруживают, поскольку сразу после секреции фактор Виллебранда связывается с ADAMTS13, который присоединяется к его A2 домену и расщепляет мультимеры фактора фон Виллебранда на малые молекулы. Отсутствие или сниженная активность ADAMTS13 приводит к развитию ТТП. Образующиеся при ТТП тромбы состоят из тромбоцитов и фактора фон Виллебранда, в них содержится очень небольшое количество фибрин, поскольку в процессе тромбообразования при ТТП не происходит активации свертывания и отложения фибрина [3]. Тромбы при ТТП могут возникать во всех тканях, но реже образуются в легких и печени, поскольку циркуляция крови в этих органах происходит в условиях низкого давления, недостаточного для усиления связывания фактора фон Виллебранда с тромбоцитами. Повреждения наблюдаются часто в таких органах, как сердце, поджелудочная железа, почки, мозг, однако в этих органах, как правило, выявляются относительно небольшие зоны некрозов [4], что свидетельствует, что повреждения при ТТП персистируют недолго и этого времени не достаточно для формирования некрозов. Транзиторной окклюзией объясняется и перемежающаяся неврологическая симптоматика, часто возникающая у больных ТТП. Тромбы при ТТП вызывают частичную окклюзию сосудов, позволяя эритроцитам проскальзывать мимо них [5]. Эритроциты, перемещаясь по ригидным частично окклюзированным сосудам, подвергаются разрушению, что является причиной механического гемолиза и появления шистоцитов при ТТП.

Клиническая симптоматика возникает при ТТП, если плазменная активность ADAMTS13 составляет менее 10%. В то же время в ряде случаев больные, у которых активность ADAMTS13 менее 10%, в течение длительного времени могут не иметь клинических проявлений заболевания, а с другой стороны, у некоторых больных, у которых в результате лечения достигнут полный гематологический ответ, активность ADAMTS13 остается также ниже 10%. Подобный феномен регистрируется прежде всего при врожденной форме ТТП, в этих случаях необходим триггер, который запускает клинические проявления заболевания. Наиболее частыми триггерами являются:

- *Ревматологические заболевания*
- *Алкоголь*
- *Беременность*
- *Воспаление*

Системная красная волчанка (СКВ) может явиться причиной возникновения приобретенной формы ТТП. У некоторых больных СКВ течение заболевания со временем осложняется ТТП и, наоборот, у больных с ТТП могут возникнуть нарушения, характерные для СКВ или других аутоиммунных заболеваний. Частота аутоиммунных

нарушений, выявляемых у больных ТТП, среди которых СКВ, синдром Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, синдром Рейно, антифосфолипидный синдром, псориаз и др., составляет 21,5% [6].

Алкоголь явился триггером развития клинической симптоматики в 10% случаев у больных врожденной ТТП [7].

Беременность – следующий триггер ТТП. При беременности, даже в физиологических условиях, происходит повышенное высвобождение антигена фактора фон Виллебранда, как правило, во втором и третьем триместрах, что при низкой плазменной активности ADAMTS13 способствует появлению клинической симптоматики [8]. Появление впервые клинической симптоматики ТТП во время беременности не исключает врожденной формы заболевания, поскольку до 24% случаев ТТП, ассоциированной с беременностью, возникают при врожденной форме ТТП [9]. При анализе всех случаев ТТП, ассоциированной с беременностью, 45% случаев приходится на врожденную форму ТТП и 55% - на приобретенную форму ТТП [10].

Воспаление, включая инфекцию, травму при хирургическом вмешательстве, является следующим триггером ТТП. Воспаление способствует тромбозам в микрососудах за счет эндотелиального повреждения и секреции фактора фон Виллебранда [3]. Инфекция, преимущественно грамотрицательной этиологии, выявлена у 41 % больных ТТП [11]. Описаны случаи развития у больных ТТП с продукцией антител к ADAMTS13, вызванные *Acinetobacter baumannii* [12], вирусной инфекцией (вирусом гепатита С, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса) [13], грамположительной флорой [13] [11]. Более того, инфекционные осложнения могут присоединиться у больных ТТП вследствие иммunoисупрессии, вызванной терапией глюкокортикоидными гормонами, ритуксимабом. Инфекция приводит к активации толл-подобных рецепторов (toll-like receptor 9 – TLR-9), распознающих ДНК бактерий и вирусов и активирующих иммунный ответ, в том числе продукцию воспалительных цитокинов. Установлено, что генотипы TLR-9 +2848 G и TLR-9 +1174 A (функциональный полиморфизм TLR-9) чаще выявляются у больных ТТП, чем у здоровых лиц [11]. Воспаление также приводит к окислительному стрессу, который усиливает адгезию тромбоцитов, модифицируя фактор Виллебранда и ADAMTS13 [3].

Причиной врожденной формы ТТП является мутация гена *ADAMTS13*. Врожденная форма ТТП или синдром Апшоу-Шульмана (OMIM 274150) — это генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, при котором «дефектный» ген *ADAMTS13* унаследован от обоих родителей, но не содержится в половых хромосомах [14]. Врожденная форма ТТП обычно манифестирует в неонатальном периоде

тромбоцитопенией и анемией, желтухой. После обменных переливаний крови, трансфузий плазмы ремиссия может быть достигнута на длительный срок, а рецидивы заболевания провоцируются вакцинацией, инфекцией, хирургическими вмешательствами и т.д. Встречается хроническая рецидивирующая форма заболевания, при которой рецидивы возникают каждые 3-4 недели. По данным японских авторов [15] из 43 пациентов с врожденной формой ТТП в 58% случаев заболевание манифестировало в детском возрасте, в 35% - в возрасте от 15 до 45 лет и в 7% - возрасте от 51 до 63 лет. У 9 (36%) из 25 пациентов с синдромом Апшоу-Шульмана женского пола диагноз был установлен впервые только во время беременности [15]. По данным французского референсного центра ТМА [10], за период с 1999 по 2013 гг., из 772 пациентов с ТТП, манифестировавшей во взрослом возрасте, врожденная форма заболевания была диагностирована у 21 (2,7%) пациента. На фенотип синдрома Апшоу-Шульмана влияет резидуальная плазменная активность ADAMTS13: выявление активности в плазме ADAMTS13 менее 2,74% позволяет выделить пациентов, у которых высок риск возникновения клинических симптомов ТТП в возрасте до 18 лет, а при активности менее 1,61% - пациентов с частыми, более 1 раза в год, рецидивами [16]. При синдроме Апшоу-Шульмана чаще всего выявляют миссенс-мутации, реже нонсенс-мутации, вставки или делеции нуклеотидов, мутации сплайсинга. Некоторые мутации могут приводить к нарушению секреции ADAMTS13, в этом случае будут наблюдаться как низкая плазменная активность ADAMTS13, так и низкая концентрация антигена ADAMTS13 в крови. При других мутациях секреция ADAMTS13 не нарушена, но секретируемый фермент обладает низкой протеиназной активностью, в этих случаях низкая плазменная активность ADAMTS13 будет сочетаться с нормальной или незначительно сниженной концентрацией антигена ADAMTS13. Синдром Апшоу-Шульмана следует заподозрить у пациента с клиническими проявлениями ТМА, у которого не определяется или очень низкая активность ADAMTS13, не выявляются ингибирующие ADAMTS13 антитела, диагноз установлен в детском возрасте либо заболевание дебютировало у женщины во время первой беременности [17].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

В США ежегодно выявляется 3,1 случая ТТП на 1000000 населения, а с учетом больных в ремиссии инцидентность составляет 19 случаев на 1 000000 населения [18]. Во Франции распространенность ТТП составляет 13 человек на 1000000 населения [10].

Соотношение мужчины : женщины - 1 : 2, пик заболеваемости – младше 50 лет (медиана возраста - 43 года) [10,19]. Врожденная форма заболевания (синдром Апшоу-Шульман) выявляется в 2,7% случаев, приобретенная форма ТТП - в 97,3% [10]. В Российской Федерации на настоящий момент данные о заболеваемости ТТП отсутствуют.

У детей ТТП является исключительной редкостью и соотношение врожденных и приобретенных форм принципиально отличается от такового у взрослых пациентов. По данным Французского регистра, ТТП за 15 лет было включено 74 ребенка, из них 29 пациентов (39%) - с врожденной формой ТТП. [20] [10]

#### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

M31.1 — Тромботическая микроангиопатия

#### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

ТТП относится к группе **тромботических микроангиопатий (ТМА)**. Помимо ТТП к этой группе относятся атипичный ГУС, классический ГУС, индуцированный шигатоксином пневмококковый ГУС, прочие формы ГУС (трансплантат-ассоциированный, лекарственный и т.д.). ТТП отличается от остальных форм ТМА низкой (<10%) плазменной активностью ADAMTS13.

ТТП подразделяется на **врожденную ТТП** (синдром Апшоу-Шульман) и **приобретенную ТТП**.

**Врожденная ТТП или синдром Апшоу-Шульман** — это генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями гена ADAMTS13, приводящими к дефициту фермента.

**Приобретенная ТТП** — это иммуноопосредованная форма ТТП, в основе патогенеза которой лежит появление антител к ADAMTS13. Иммуноопосредованная ТТП подразделяется на первичную и вторичную иммуноопосредованную ТТП.

**Первичная иммуноопосредованная ТТП** – приобретенная форма ТТП, при которой не находят заболеваний или причин, вызвавших образование аутоантител к ADAMTS13.

**Вторичная иммуноопосредованная ТТП** – приобретенная форма ТТП, при которой не выявляются заболевания (системная красная волчанка, ВИЧ, инфекция и др.) или причины (беременность, препараты и др.), приведшие к образованию антител к ADAMTS13.



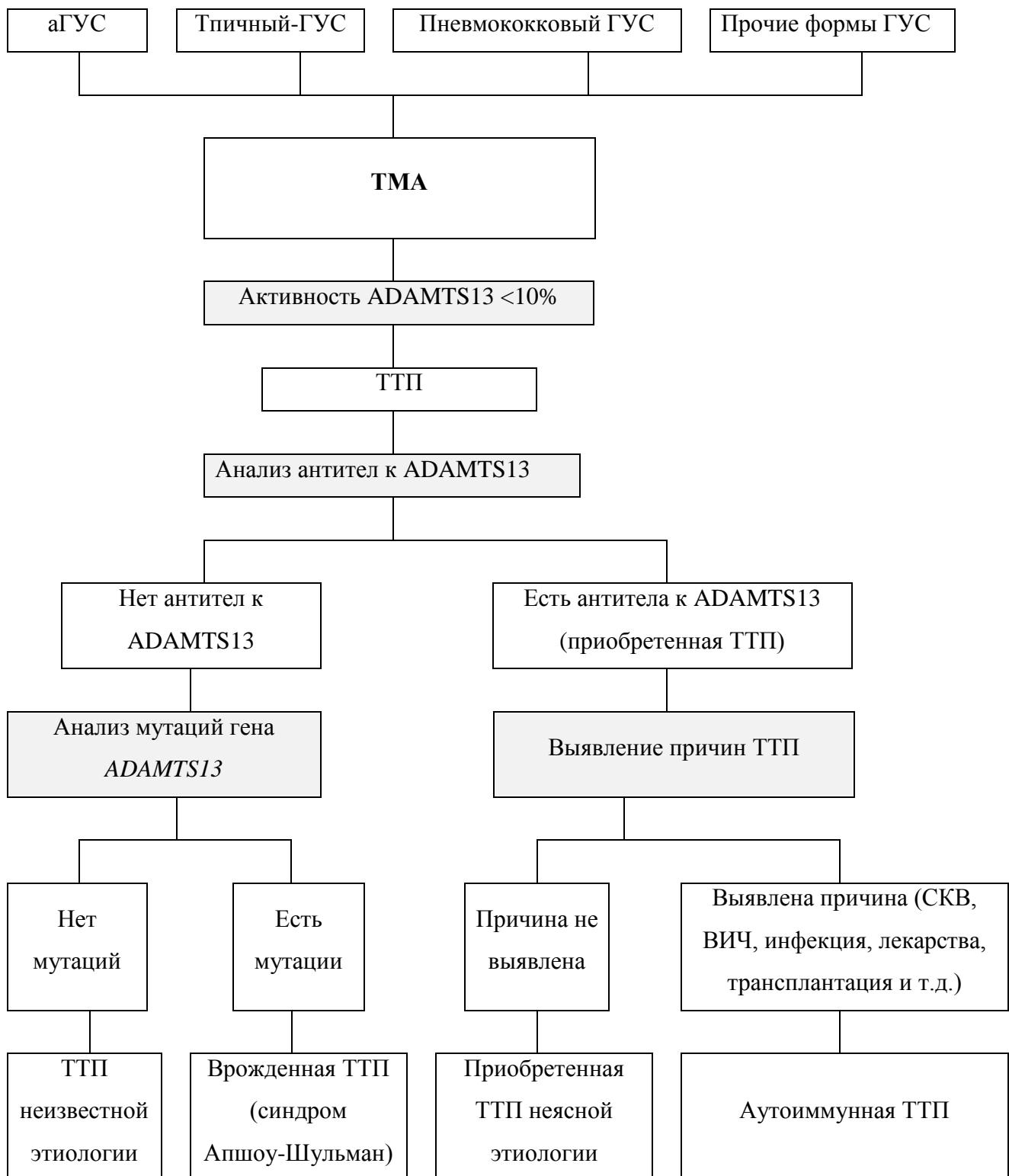


Рисунок 2. Классификация ТТП. Примечания. аГУС – атипичный гемолитико-уреический синдром, ГУС - гемолитико-уреический синдром

## **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Клиническая картина ТТП характеризуется острым началом и классически описывается в виде различных симптомов и синдромов, составляющих классическую пентаду, описанную в 1966 г. E.L. Amorosi и J.E. Ultman [21]: лихорадка, тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, почечная дисфункция, неврологические нарушения [22]. Однако все эти признаки в совокупности встречаются лишь у 7 % пациентов.

*Лихорадка* регистрируется у 28 % пациентов при обострении заболевания, температура тела поднимается выше 37,5° С, не связана с инфекционными осложнениями [19].

*Тромбоцитопения* при обострении заболевания выявляется у всех пациентов, носит неиммунный характер и обусловлена потреблением тромбоцитов в богатых тромбоцитами тромбах. Тромбоцитопения, как правило, выражена ( $10 \times 10^9/\text{л}$  - $30 \times 10^9/\text{л}$ ), менее выраженное уменьшение количества тромбоцитов крови ( $> 30 \times 10^9/\text{л}$ ) чаще характерно для других форм тромботической микроангиопатии, хотя полностью не исключает ТТП [10, 18,23]. Клинически тромбоцитопения проявляется геморрагическим синдромом у 46 % пациентов в виде носовых кровотечений, синяков, петехий, десневых кровотечений, гематурии, меноррагий, кровоизлияний в сетчатку, кровохарканья [19,24].

*Микроангиопатическая гемолитическая анемия* – в острой стадии заболевания встречается у всех больных, может сопровождаться желтухой [24].

*Неврологические расстройства* выявляются у 40-88 % пациентов и могут проявляться от незначительных расстройств до серьезных нарушений [4, 19, 22,25,26] Головная боль регистрировалась у 25-42 % пациентов, когнитивные нарушения – у 28 %, фокальный дефицит – 24 – 29,7%, обмороки – у 11-12%, судороги – у 8-36,9%%, потеря зрения – у 6,3-8%, инсульт - у 6%, гемипарез – у 12,7 %, кома – у 4-12 % [19, 25,27]. Неврологические симптомы чаще всего обусловлены ишемией, но могут быть вызваны и кровоизлияниями. У пациентов с ТТП нарушения сознания по шкале комы Глазго менее 14 балов ассоциируется с 9-кратным увеличением смертности по сравнению с теми, у которых нет нарушения сознания (20,% против 2,2 %) [28].

*Почечная дисфункция* возникает у 10 - 75 % пациентов [7, 19,29], причем, как правило нетяжелая, чаще встречается у пожилых [22]. Креатинин у большинства пациентов колеблется от 0,9 до 1,4 мг/дл. У 58,7 % пациентов развивается острое

повреждение почек [29]. У 27,4 % пациентов развивается нефротический синдром, гематурия и выявляется у 6% - 41,3%, лейкоцитурия – у 36,4 %, олигурия / анурия - у 3%.

Помимо классической пентады у пациентов с ТТП выявляется поражение и других органов.

*Поражение сердца.* Признаками поражения сердца имели 24% пациентов [25], признаки инфаркта миокарда –4,2 - 15,3 % [7,30].

*Поражение желудочно-кишечного тракта.* На боли в животе, как один из первых синдром ТТП, предъявляют жалобы 23,5-25 % пациентов [19,31], на диарею – 14 % [19]. Клинически панкреатит вследствие ТТП диагностируется редко [32], однако при аутопсии поражение поджелудочной железы выявляется в 96 % случаев [4].

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

*Критерии установления диагноза/состояния: диагноз ТТП основывается на совокупности клинических симптомов и лабораторных показателях, характерных для всех форм тромботической микроангиопатии (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения потребления, органная дисфункция), и выявление сниженной менее 10% активности в плазме крови ADAMTS13 [1, 24,33,34]. Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (по критериям шкал оценки уровня достоверности доказательств и уровня убедительности рекомендаций) по причине редкости заболевания и отсутствия посвященных им клинических исследований. Несмотря на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.*

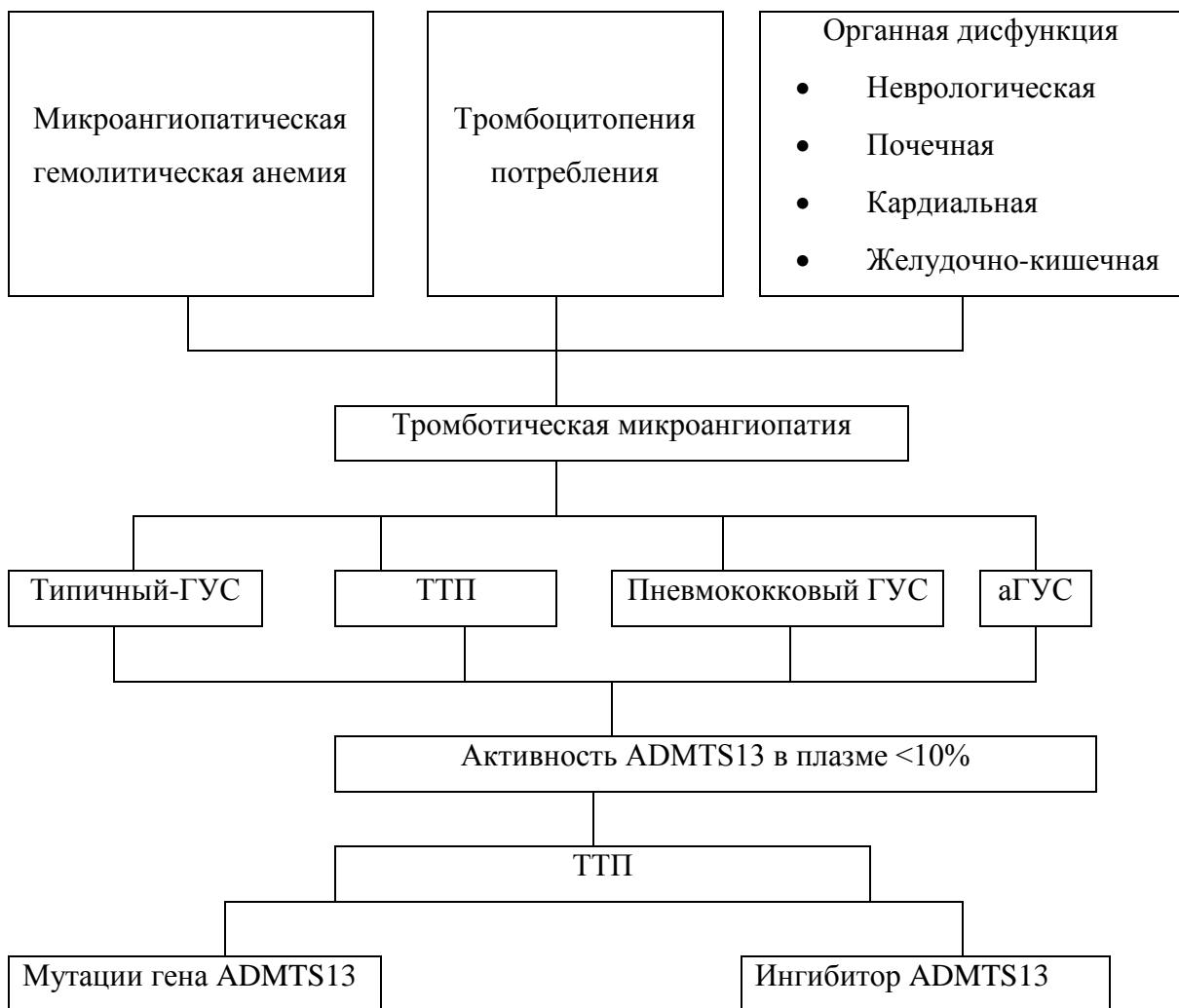


Рисунок 2. Схема диагностики ТТП.

Примечания. аГУС – атипичный гемолитико-уреомический синдром, ГУС - гемолитико-уреомический синдром

*Диагноз ТТП является экстренным, поскольку даже при возникновении подозрения на ТТП необходимо незамедлительно начинать лечение, от этого зависит исход заболевания [24,34]*

## **2.1 Жалобы и анамнез**

- **Рекомендуется** сбор жалоб и анамнеза всем пациентам с подозрением на ТТП, а также с диагностированной ТТП при каждом приеме у врача-гематолога для оценки состояния пациента, тяжести геморрагического синдрома и выявления факторов, которые могут оказывать влияние на оптимальный выбор тактики обследования и лечения [21,31].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** в дебюте заболевания жалобы могут носить самый разнообразный характер. Часто первым симптомом может быть лихорадка, не связанная с инфекционными осложнениями, слабость. Неврологические симптомы обнаруживаются 44% пациентов, выраженность их может быть различной: от головных болей и головокружения до судорог и очагового неврологического дефицита, гемипареза, дезориентации, когнитивных расстройств, афазии. На боли в животе жалуются 23,5% пациентов, боли могут сопровождаться тошнотой или рвотой. У каждого десятого пациента на коже и слизистых оболочках появляются экхимозы и петехии, отмечается гематурия.

Пациенты жалуются на бледность кожных покровов, в ряде случаев - на желтуху вследствие гемолиза.

При сборе анамнеза у больных с подозрением на ТТП необходимо обратить внимание на наличие и выраженность наиболее распространенных проявлений заболевания с целью диагностики, дифференциальной диагностики и определения тяжести:

- характер и сроки появления неврологических симптомов (головная боль, эпизоды утраты сознания, и генерализованных и фокальных судорог, потеря зрения, гемипарезы)
- оценить эмоциональный фон, выяснить характер когнитивных расстройств, депрессии;
- при наличии повышенной температуры – ее значение, давность появления;
- наличие геморрагического синдрома (кровоизлияния на коже, слизистых оболочках, гематурия, десневые кровотечения, меноррагии).

Также необходимо обратить внимание на возможную связь появления симптомов с факторами, провоцирующими развитие ТТП (беременность, системный коллагеноз, алкоголь, инфекция, травма).

## **2.2 Физикальное обследование**

В дебюте заболевания обычно бывает геморрагический синдром, петехиальные кровоизлияния на коже и слизистых. Отмечается бледность, иногда желтушность кожных покровов. Несмотря на боли в животе, при пальпации нет симптомов раздражения брюшины.

При физикальном осмотре могут быть выявлены фокальный неврологический дефицит, гемипарез, мышечная слабость с вовлечением одной или более конечностей,

*парез лицевого нерва [35], дезориентация, судороги когнитивные нарушения, нарушения сознания различной степени тяжести вплоть до комы [27].*

- **Рекомендуется** выполнение физикального обследования, включающего осмотр, пальпацию и аускультацию, при первичном приеме всем пациентам с подозрением ТТП, а также пациентам с диагностированной ТТП при каждом приеме у врача-гематолога для оценки состояния пациента, степени тяжести геморрагического синдрома и состояния отдельных органов и систем [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *при физикальном исследовании у всех пациентов с подозрением на ТТП необходимо оценить следующие факторы: наличие геморрагического синдрома, объективных признаков анемии, наличие и характер болей в животе (прежде всего, исключить наличие симптомов раздражения брюшины, мышечного дефанса, витальные функции: пульс, артериальное давление; психический статус: ясность сознания, адекватность поведения; неврологический статус, включая мышечную силу (уточнить глубину и распространение парезов).*

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

*Предположительный диагноз ТТП должен устанавливаться срочно на основании рутинных лабораторных тестов. Лабораторная диагностика ТТП основывается на выявлении неиммунной микроангиопатической (механической) гемолитической анемии, неиммунной тромбоцитопении, сниженной активности в плазме ADAMTS13, обнаружении или отсутствии ингибитора в плазме ADAMTS13, обнаружении или отсутствии мутаций гена ADAMTS13.*

*Выявление микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении в отсутствии других причин их возникновения, даже в отсутствии результатов исследования активности ADAMTS13, является основанием для предварительного диагноза ТТП и экстренного начала терапии.*

*Диагноз ТТП подтверждается обнаружением у пациентов с микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией плазменной активности ADAMTS13 < 10%.*

*Образцы плазмы для определения активности ADAMTS13 должны быть взяты для анализа до начала лечения.*

- Рекомендуется пациентам с подозрением на ТТП, т.е. у пациентов, у которых выявили тромбоцитопению, микроангиопатическую гемолитическую анемию, геморрагический синдром и органную дисфункцию, выполнение развернутого общего (клинического) анализа крови для подтверждения или исключения диагноза [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** при ТТП в крови выявляются:

- анемия различной степени выраженности;
- повышенное количество ретикулоцитов в крови;
- шистоциты в крови;
- тромбоциты крови  $<150 \times 10^9/\text{л}$  или уменьшение более чем на 25% от исходных значений. Для пациентов с ТТП характерна выраженная тромбоцитопения, обычно  $10 - 30 \times 10^9/\text{л}$ .

Нормальное количество шистоцитов у здоровых людей точно не определено. По некоторым данным их количество в норме при подсчете автоматическим способом – 0,03–0,58%, при визуальном подсчете – 0–0,27% от общего количества эритроцитов [36]. По другим данным верхней границей для здоровых людей является 1 % шистоцитов [37]. По другим данным верхний лимит количества шистоцитов у здоровых лиц 0,2 %, у лиц с почечной недостаточностью 0,6% при преэклампсии – 0,45 % и у лиц с протезированными клапанами сердца -0,48% [38]. Критерием ТТП признается обнаружением шистоцитов более 1 % [39]. По другим данным, критерием диагноза ТТП является выявление более 2 % и даже более 4 % шистоцитов [40]. В то же время в дебюте ТТП в ряде случаев шистоциты могут отсутствовать [24]. Некоторые эксперты считают, что для диагноза ТТП достаточно любое выявление шистоцитов.

Беременным женщинам с ТТП необходимо мониторировать гемоглобин и количество тромбоцитов раз в 1-2 недели [41] [].

- Рекомендуется пациентам с подозрением на ТТП выполнение биохимического анализа крови общетерапевтического (ЛДГ, мочевина, креатинин, билирубин общий, АСТ, АЛТ, ЛДГ, натрий, калий) для оценки функционального состояния внутренних органов [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** при ТТП в крови выявляются:

- *повышение концентрации ЛДГ;*
- *изменения концентрации мочевины, креатинина, электролитов – при поражении почек;*
- *трансаминазы – в пределах нормы;*
- *билирубин может быть повышен (гемолиз).*

*Беременным женщинам с ТТП необходимо мониторировать сывороточную концентрацию ЛДГ раз в 1-2 недели [41].*

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на ТТП выполнение прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) для уточнения характера анемии [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** *отрицательная прямая проба Кумбса свидетельствует о неиммунном характере анемии.*

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на ТТП исследование концентрации гаптоглобина крови для уточнения характера анемии [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на ТТП определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и исследование концентрации фибриногена в плазме крови для уточнения состояния свертывающей системы крови [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на ТТП определение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови для подтверждения диагноза ТТП [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** *при ТТП активность ADAMTS-13 снижена до <10%.*

*Для исследования используется плазма, взятая у пациентов до начала трансфузий свежезамороженной плазмы или ТПО. Хотя показано, что даже после начала лечения*

*ТПО активность ADAMTS13 в плазме менее 10%, сохраняется у 88 % пациентов после первой процедуры ТПО, у 83 % после второй процедуры и у 78 % - после третьего сеанса ТПО [42]. Плазму получают путем центрифугирования в течение 15 мин. > 2000 об/мин стабилизированной цитратом крови (нельзя из стабилизированной ЭДТА). Центрифугирование и отделение плазмы проводят как можно быстрее. Храниться плазма при температуре < -40<sup>0</sup>С. При транспортировке соблюдается температурный режим. Необходимо избегать повторного замораживания и размораживания образцов плазмы. Критерием ТТП считается активность ADAMTS13 в плазме менее 10 %, в то же время результаты определения активность ADAMTS13 могут зависеть от метода исследования (FRETS, иммуноферментный метод, иммуноблоттинг, хемилюминисцентный метод), поэтому если при типичных клинических проявлениях активность ADAMTS13 превышает 10 %, необходимо повторить исследование либо выполнить его другим методом [43].*

*Беременным женщинам с ТТП необходимо определять активность ADAMTS13 раз в триместре, при тяжелом течении – ежемесячно [44].*

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на ТТП определение содержания антител к металлопротеиназе ADAMTS-13 в плазме крови для подтверждения диагноза ТТП [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Выявление ингибитора ADAMTS13 подтверждает диагноз иммуноопосредованной формы ТТП. Ингибитор может быть обнаружен путем выявления антител класса IgG к ADAMTS13 с помощью иммуноферментного метода (диагностический порог >15 ед/л) [45,46]. При этом следует учитывать, что не все выявляемые с помощью иммуноферментного метода антитела обладают ингибиторной активностью [45]. С помощью иммуноферментного метода частота ложноположительных результатов достигает 5-10% [47].

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на ТТП или с установленным диагнозом ТТП исследование концентрации тропонинов I, T в крови для диагностики поражения сердца [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** повышение концентрации тропонина в крови выявляют у 33-68 % пациентов [25, 28,30], но у 59 % пациентов с повышенным содержанием тропонина нет

клинических и инструментальных признаков поражения сердца. Повышение концентрации тропонина в крови ассоциируется с плохим прогнозом: отношение рисков летального исхода повышается в 2,8 раз (95% доверительный интервал 1,13-7,22,  $p = 0,024$ ) [25].

- Рекомендуется пациенткам пубертатного возраста с подозрением на ТТП проведение комплекса исследований по определению беременности [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** беременность может быть фактором, провоцирующим ТТП.

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- Рекомендуется пациентам с подозрением на ТТП или с установленным диагнозом ТТП регистрация электрокардиограммы, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных, а также эхокардиография для документации и/или мониторинга поражения сердца [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** при ТТП дискинезию стенок миокарда при эхокардиографии выявляют у 33 %, перикардиальный выпот – у 7,7 % пациентов [30]. Изменения ЭКГ, чаще всего в виде нарушения деполяризации, обнаруживаются у 12,5 % пациентов [25].

- Рекомендуется пациентам с установленным диагнозом ТТП выполнение компьютерной томографии головного мозга или магнитно-резонансная томография головного мозга с целью визуализации симметричного очагового поражения головного мозга (синдром задней обратимой энцефалопатии), а также с целью исключения тромбоза венозных синусов [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** при МРТ у 48% пациентов могут быть выявлены признаки синдрома задней обратимой энцефалопатии [27]. В то же время многие пациенты, несмотря на неврологические нарушения, имеют нормальную МРТ-картины.

- Рекомендуется пациентам с установленным диагнозом ТТП при судорожных приступах, нарушениях сознания или поведения выполнение

электроэнцефалографии для дифференциальной диагностики судорожного синдрома и установки глубины нарушения сознания [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** изменения на электроэнцефалограмме в дебюте заболевания выявляют у 25% пациентов с ТТП [26].

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом ТТП выполнение прицельной рентгенографии органов грудной клетки или компьютерной томографии органов грудной полости для исключения патологии легких [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом ТТП выполнение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного), забрюшинного пространства и органов малого таза (комплексного), а также компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства и спиральная компьютерная томография органов таза у мужчин или органов малого таза у женщин для исключения онкологического процесса [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом ТТП выполнение эзофагогастродуоденоскопии для исключения опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта, выявления язвенных дефектов, эрозий, а также кровотечения как одной из причин анемии [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

## **2.5 Иные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** пациенткам пубертатного возраста с подозрением на ТТП диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога для исключения беременности, опухолевых заболеваний как триггера ТТП [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** пациентам при наличии клинических или лабораторных признаков развития острой почечной недостаточности прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный для определения дальнейшей терапевтической тактики и лечения осложнения основного заболевания [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *хотя поражения почек при ТТП не столь тяжелы, как при ГУС, и хроническая почечная недостаточность развивается реже, проведение заместительной почечной терапии требуется от 4% до 25,9% пациентам [7, 22,29]*

- **Рекомендуется** пациентам при развитии неврологической симптоматики (мышечная слабость, судорожный синдром, нарушение сознания или поведения) прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный для определения дальнейшей терапевтической тактики и лечения осложнения основного заболевания [23,33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

#### **3.1. Трансфузии свежезамороженной плазмы и терапевтический плазмообмен**

- **Рекомендуется** пациентам с врожденной формой ТТП при обострении переливать свежезамороженную плазму (СЗП) или криосупернатантную плазму (КСП) в дозе 20-40 мл/кг до достижения клинического ответа [48–50].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** у детей с врожденной формой ТТП переливать СЗП или КСП в дозе 10 мл/кг с интервалом 3-4 недели. [51]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** трансфузии плазмы позволяют восполнить дефицит ADAMTS13 у пациентов с наследственной формой ТТП, у которых нет антител к ADAMTS13. Период полужизни ADAMTS13 2–3 дней [49], требуется ежедневные трансфузии плазмы в течение 7-10 дней, чтобы достичь безопасного уровня ADAMTS13.

КСП – это компонент донорской крови человека крови, приготовленный из СЗП удалением криопреципитата [52]. В КСП по сравнению с СЗП снижены концентрации фактора VIII, фибриногена, фактора фон Виллебранда, отсутствуют мультимеры фактора фон Виллебранда, а концентрация ADAMTS 13 в КСП близка к таковой в СЗП [53]. По эффективности она не уступает СЗП [50].

- **Рекомендуется** пациентам с врожденной формой ТТП после купирования острой ситуации при частых обострениях следует проводить профилактические трансфузии СЗП или КСП в зависимости от клинического фенотипа каждые 2-3 недели в дозе 10-15 мл/кг [48–50].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** частота трансфузий зависит от клинических проявлений и тяжести течения заболевания, частоты обострения.

*У беременных с врожденной формой ТТП требуются регулярные трансфузии плазмы, чтобы поддержать активность ADAMTS13 около 15% вне обострения – регулярно раз в 2 недели. В третьем триместре беременности кратность трансфузий плазмы увеличивается до еженедельной, может потребоваться проведение ТПО с учетом возможной волемической перегрузки.*

- Пациентам с врожденной формой ТТП в состоянии ремиссии без частых обострений **рекомендуется** использовать стратегию «наблюдать и ждать» [48,49].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на острую атаку ТТП или с уже установленным диагнозом приобретенной ТТП начать лечение терапевтическим плазмообменом (ТПО) [24,54,55]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** обоснованием применения ТПО при приобретенной ТТП является, с одной стороны, удаление мультимеров фактора фон Виллебранда, ингибитора ADAMTS 13, свободного гемоглобина, тромбина, а с другой стороны, - восполнение дефицита ADAMTS13 [56]. До настоящего времени ТПО остается «краеугольным камнем» в лечении ТТП [54]. Лечение ТПО должно быть начато уже «по подозрению» на ТТП, т.е. даже до подтверждения диагноза с помощью исследования плазменной активности ADAMTS13. В 1991 г. в контролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 102 пациентов с ТТП, было показано, что после начала лечения клинический ответ, оцениваемый по проросту количества тромбоцитов, исчезновению неврологической симптоматики, был значимо лучше у пациентов, которым проводили ТПО, по сравнению с пациентами, которым выполняли трансфузии плазмы ( $p = 0,025$ ). Через 6 мес. от начала лечения в группе ТПО было 40 (78 %) из 51 ответивших на терапию, в группе трансфузий плазмы – 25 (49 %) из 51 ( $p = 0,002$ ), в группе ТПО умерли 11 (22 %) из 51 пациента, в группе трансфузий плазмы – 19 (37 %) из 51 пациента ( $p = 0,036$ ) [57]. Во французском контролируемом рандомизированном исследовании [58] пациенты с ТТП были разделены на 2 группы: в первой группе 19 пациентам ежедневно проводили ТПО с замещение СЗП 15 мл/кг с раствором альбумина, во второй группе – 19 пациентам проводили ежедневные трансфузии плазмы 15 мл/кг. В группе ТПО полная ремиссия была достигнута в 80 %, выживаемость составила 85 %, в то время как в

*группе трансфузий плазмы ремиссия достигнута в 52 %, а выживаемость составила 57 %.*

*При проведении ТПО для замещения объема возможно использование вместо СЗП КСП. В ретроспективном исследовании показана большая выживаемость и более раннее восстановление количества тромбоцитов крови у больных ТТП, леченных КСП, по сравнению с леченными СЗП [59]. По данным Канадской аферезной группы (Canadian Apheresis Group – CAG) [60], при лечении ТТП с помощью ТПО по сравнению с историческим контролем больные, которым замещение проводили КСП, по сравнению с СЗП, быстрее достигали ответа по тромбоцитам (к 7 дню доля ответивших была 75 % в группе КСП против 45% в группе СЗП), у них была выше месячная выживаемость (83-95 % в группе КСП по сравнению с 76 % в группе СЗП). Этот опыт послужил основанием для более частого использования при проведении ТПО у больных ТТП КСП, чем СЗП в Канаде, чем в США (в 11 из 13 центрах в Канаде против 3 из 32 центрах в США) [61]. В то же время имеются работы, в которых не выявлено преимуществ КСП по сравнению с СЗП при лечении ТТП. В проспективном исследовании [62] 40 больных ТТП получали СЗП и 12 – КСП при проведении ТПО: ответ на лечение был достигнут у 29 из 40 (72,5 %) больных, получавших СЗП, и у 11 из 12 (91,6%) получавших КСП, чаще достигалась и ремиссия при использовании КСП по сравнению с СЗП (83 % против 52,5 %), но все эти различия оказались статистически не значимыми. В другом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании сравнили КСП и СЗП для замещения при ТПО у больных ТТП и не нашли значимых различий в исходах: выживаемость составила, соответственно, 79 % и 77 %, однако в группе КСП отмечена тенденция к более медленному возникновению ответа на лечение и большей вероятности рецидива [63]. В другой работе [64] сопоставили эффективность комбинации СЗП и КСП при проведении ТПО у 27 больных ТТП: в одной группе (11 больных) использовали преимущественно КСП (соотношение КСП/СЗП $> 1$ ), в другой – СЗП (соотношение КСП/СЗП $< 1$ ). Количество сеансов ТПО и время до достижения полного ответа были меньше в группе с КСП, но не было различий в выживаемости между группами. В ретроспективном многоцентровом исследовании [65], в котором больные ТТП получали более 50 % КСП, выживаемость составила 83 % по сравнению с 91 % у тех, кто получал только СЗП. Больным, получавшим более 50 % КСП, потребовалось проведение в 1,5 раза больше процедур ТПО по сравнению с теми, кто лечился только СЗП. В проспективном исследовании [66] 14 больных ТТП, которым проводилось лечение ТПО, были разделены на 2 группы: 5 больных получали КСП и 9 больных - СЗП. Отмечена большая потребность в сеансах ТПО и в большем объеме в группе КСП, чем СЗП, кроме того, в*

группе КСП были чаще обострения (отношение шансов 26,6; 95 % доверительный интервал 1.01-703.51;  $p = 0,03$ ). Выявленный феномен объясняется тем, что небольшое количество ADAMTS 13 при изготовлении КСП из СЗП удаляется вместе с криопреципитатом. В результате активность ADAMTS 13 в КСП ниже, чем в СЗП на 20 % [67]. Этим же объясняется более медленный ответ на лечение КСП, чем СЗП, а также примерно на 20 % более низкую активность ADAMTS 13 после первой процедуры ТПО, выполненной с КСП по сравнению с СЗП [68]. В рандомизированном исследовании, в котором в течение 28 пациентам с ТТП проводили ТПО с КСП, а 24 пациентам – с СЗП, не было различий в выживаемости в течение 1 мес. [50], т.е. эффективность как минимум была равна.

У всех пациентов с подозрением на острую атаку ТТП или с уже установленным диагнозом ТТП лечение ТПО должно быть начато как можно раньше, в течение первых 4-8 часов вне зависимости от времени суток.

Длительность лечения ТПО и количество и кратность процедур, требующихся до достижения ремиссии ТТП точно не установлены [47]. Предлагается обменивать в первые 3 дня по 1,5 объема циркулирующей плазмы (ОЦП), затем – по 1 ОЦП [57]. ТПО выполняется до тех пор, до тех пор, пока как минимум в течение 2 дней, не будут достигнута нормализация количества тромбоцитов крови ( $> 150 \times 10^9/\text{л}$ ) и ЛДГ, исчезнут признаки гемолиза и органного поражения [48]. При резистентных, тяжелых случаях (например, при тяжелых неврологических расстройствах, кардиоваскулярных нарушениях) ТПО выполняется дважды в сутки [34, 48, 55].

Ежедневный ТПО должен проводиться не менее 2 дней после того, как количество тромбоцитов достигнет  $150 \times 10^9/\text{л}$ .

В то же время лечение только ТПО недостаточно при ТТП. По результатам анализа 34 опубликованных исследований, в которые были включены 1192 пациента с ТТП из 11 стран за период с 1982 по 2013 гг., при лечении ТПО сохранялись следующие расстройства: гипертензия у 2-45 %, нарушения скорости клубочковой фильтрации у 20-21 %, потребность в лечении гемодиализом у 3-24%, ишемический инсульт - - у 10-12 %, судорожный синдром – у 32 %, когнитивные расстройства у 41-52 %, депрессия – у 52%, случаи внезапной смерти – у 0-35 %, рецидивы ТТП – у 8-37 %, плазменная активность ADAMTS13 менее 10 % - у 16-100 % пациентов [69]. Поэтому наряду с ТПО у пациентов с ТТП должны рассматриваться и другие варианты лечения.

### **3.2. Глюкокортикоиды для системного применения**

- Рекомендуется пациентам с обострением ТТП в комбинации с ТПО назначение глюкокортикоидов для системного применения (ГКС) в дозе, эквивалентной дозе преднизолона\*\* 1-2 мг/кг) в течение 21 дня [24, 34, 42,55].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** обоснованием применения ГКС при приобретенной ТТП является их способность подавлять продукцию антител к ADAMTS13 [70]. Лечение ГКС рекомендуют сочетать с ТПО, хотя нет рандомизированных исследований, которые бы показали преимущество сочетанного применения ГКС с ТПО в сравнении только с ТПО [34].

*Назначение ГКС увеличивает выживаемость пациентов с ТТП [71,72]. Для начального лечения пациентов с ТТП используется доза 1 мг/кг массы тела пациента, однако при тяжелом течении, при прогрессирующей неврологической симптоматике, сохраняющейся тромбоцитопении используются большие дозы ГКС. В рандомизированном клиническом исследовании сравнили эффективность лечения ТТП ТПО в сочетании с терапией метилпреднизолоном у 30 пациентов стандартной дозой (1 мг/кг) и 30 пациентов большой дозой (10 мг/кг) [73]. Установлено, что на 23 сутки при лечении стандартной дозой метилпреднизолона неудача достижения ремиссии регистрировалась значительно чаще (53,4 %), чем при лечении большой дозой (23,4 %) ( $p = 0,03$ ).*

- Рекомендуется взрослым пациентам с тяжелым прогрессирующим течением ТТП проведение пульс-терапии метилпреднизолоном\*\* в дозе 1000 мг/день в течение 3 дней [24, 34,74].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Рекомендуется у детей с прогрессирующим течением ТТП проведение пульс-терапии метилпреднизолоном\*\* в дозе 10-30 мг/ кг в сутки течении первых 3 дней. Если через 4 дня терапии у ребенка нет увеличения количества тромбоцитов и нормализации ЛДГ или в случае обострения заболевания (уменьшение количества тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  в течении двух последовательных дней), пациент считается рефрактерным к терапии добавляется #ритуксимаб\*\*. [51]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

### **3.3. #Ритуксимаб\*\***

- Рекомендуется пациентам с приобретенной ТТП тяжелого течения, протекающей с поражением нервной системы, сердечно-сосудистой системы, ассоциирующейся с высокой летальностью, назначение #ритуксимаба\*\* в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю в течение 4 недель в качестве первой линии наряду с ТПО и ГКС [55,75].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Ритуксимаб – это моноклональное антитело против CD20 антигена, расположенного на поверхности В-лимфоцитов. Основанием для применения ритуксимаба при приобретенной ТТП является его способность подавлять функцию В-лимфоцитов, уменьшая тем самым продукцию ингибитора ADAMTS13 [75]. Ритуксимаб имеет длинный период полужизни, который делится на фазу распределения (альфа) (1,5–3 дня) и элиминации (бета) – 20 дней [76,77]. После введения первой дозы ритуксимаба количество В-лимфоцитов уменьшается в периферической крови уже через неделю, а активность ADAMTS13 повышается в плазме через 2 недели [78]. Медиана времени для того, чтобы после окончания терапии ритуксимаб стал неопределяемым в крови составляет 5 мес., медиана для восстановления функции В-лимфоцитов – 7 мес. [79].

Ритуксимаб не является препаратом для лечения острой фазы заболевания, это не препарат для достижения ремиссии, его эффект наступает отсрочено, он предназначен для сохранения ремиссии и предотвращения рецидивов заболевания [3, 34, 75, 78,80]. Среднее время до повышения количества тромбоцитов после назначения ритуксимаба составляет 12 дней [81]. Предлагается проводить ТПО не раньше, чем через 4 ч после окончания инфузии ритуксимаба [34].

Первое применение ритуксимаба для лечения ТТП вне утвержденных показаний (*off-label*) описано в 2002 г. [82]. До настоящего времени нет крупных контролируемых рандомизированных исследований, в которых была бы доказана эффективность ритуксимаба у пациентов с ТТП [24]. Большинство исследований – это либо клинические наблюдения, либо сравнение с историческим контролем. Анализ 12 статей, в которых описывается лечение ритуксимабом пациентов с ТТП, показал, что в 93 % случаев при его добавлении к стандартному лечению ТПО и ГКС достигалось улучшение и на 50 % уменьшалась частоту случаев, при которых не достигалась ремиссия заболевания [75].

В исследовании из Великобритании добавление ритуксимаба в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю в течение 4 недель к терапии ТПО и ГКС у 40 пациентов с ТТП по сравнению с историческим контролем, в котором 40 пациентов с ТТП получали только ТПО и ГКС,

привело к меньшему на 7 дней пребыванию в отделении интенсивной терапии ( $p = 0,04$ ), меньшей потребности в проведении ТПО (14 против 21 процедуры,  $p = 0,0095$ ) и более редкому возникновению рецидивов (10 %, медиана 27 мес. против 57 %, медиана 18 мес.,  $p = 0,0011$ ). В аналогичной работе из Франции [83] сравнили результаты лечения ритуксимабом, ТПО и ГКС 21 пациента с ТТП с результатами лечения 53 пациентов с ТТП, которые получали только ТПО и ГКС (исторический контроль). Назначение ритуксимаба сопровождалось в 100% достижением ремиссии ТТП по сравнению с контрольной группой, в которой ремиссия была достигнута в 78 % случаев ( $p < 0,02$ ). При назначении ритуксимаба быстрее восстанавливалось количество тромбоцитов, выше была активность ADAMTS13, уменьшался титр антител к ADAMTS13. Ремиссия ТТП при лечении ритуксимабом ассоциируется с повышением активности ADAMTS13 [84]. Предлагается рассматривать терапию ритуксимабом как лечение первой линии при приобретенной ТТП [78].

Учитывая, что терапия ритуксимабом может проводиться параллельно с ТПО, препарат выводится с удаляемой плазмой, поэтому рекомендуется введение ритуксимаба сразу после окончания процедуры ТПО в разовой дозе 375 мг/м<sup>2</sup> и укорочение интервала между введениями до 3-4 дней [79].

- Рекомендуется пациентам с рефрактерной или рецидивирующей формой ТТП назначение #ритуксимаба\*\* в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю в течение 4 недель [75].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Пациентам с приобретенной ТТП, у которых после достижения клинической ремиссии сохраняется низкая (<10%) активность ADAMTS13, рекомендуется превентивное назначение #ритуксимаба\*\* в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю в течение 4 недель, даже в случаях отсутствия циркулирующих В-лимфоцитов, экспрессирующих CD20 [85].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** При достижении ремиссии активность ADAMTS13 в плазме >70% достигается у 44,2 % пациентов, активность 40-70 % - у 25 % 10-39 % - у 23,1 % и активность меньше 10 % - у 7,7% пациентов [86]. У пациентов с ТТП, у которых после достижения ремиссии сохраняется выраженный дефицит ADAMTS13, частота рецидивов при достигает 74% [85]. Низкая активность ADAMTS13 в ремиссии чревата не только рецидивами ТТП, но и осложнениями. Среди больных ТТП в ремиссии при

*ADAMTS13 ≤70% ишемический инсульт был зарегистрирован в 27,6 % случаев, в то время как при активности ADAMTS13 >70% не наблюдался ни разу [86]. У больных ТТП в ремиссии инсульт в 5 раз чаще, чем в общей популяции, равной по полу и возрасту [86]. Превентивное назначение #ритуксимаба\*\* при низкой активности ADAMTS13 в ремиссии уменьшает частоту рецидивов ТТП в 85% случаев, после превентивного назначения #ритуксимаба\*\* активность ADAMTS13 восстановилась у 37% пациентов с ТТП в ремиссии [85].*

- Пациенткам, планирующим беременность, рекомендуется прекращение лечения #ритуксимабом\*\* за 12 месяцев до наступления планируемой беременности [87].  
**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

### **3.4. Другие методы лечения**

- Пациентам с острым или хроническим ТТП, не ответившим на ТПО, ГКС и #ритуксимаб\*\*, рекомендуется терапия одним из следующих препаратов:
  - #циклюспорин\*\* А в дозе 2-3 мг/кг дважды в день [88];
  - #бортезомиб\*\* в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 11 дни в/в или подкожно [70,89] [90].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** #циклюспорин\*\* – препарат, ингибирующий активацию Т-клеток, экспрессию рецепторов интерлейкина-2 и продукцию интерлейкина-2. Считают, что #циклюспорин\*\* способен подавлять продукцию антител к ADAMTS13 [88]. Однако опыт применения #циклюспорина\*\* основывается либо на отдельных клинических описаниях, либо серии наблюдений. Сообщается об успешном применении #циклюспорина\*\* у пациента с ТТП, перенесшем 18 обострений заболевания, не ответившем на терапию преднизолоном, ТПО, спленэктомией, и у которого ремиссии при очередном обострении достигались только после назначения циклюспорина [91]. В серии наблюдений из 18 пациентов с ТТП после дополнительного назначения #циклюспорина\*\* в дозе 2-3 мг/кг дважды в день к терапии ТПО и ГКС ремиссия была достигнута у 89% пациентов, причем клиническое улучшение коррелировало с увеличением активности в плазме ADAMTS13 и уменьшением концентрации ингибитора ADAMTS13, у 14% развился рецидив во время проведения терапии #циклюспорином\*\*, у 33 % после ее прекращения [88]. В то же время #циклюспорин\*\* сам по себе может вызвать ТМА, не связанную с ТТП [70], он кумулирует при почечной недостаточности.

#Бортезомиб\*\* ингибирует химиотрипсиновую активность протеасомы 26S, которая катализирует расщепление основных белков и регулирует их внутриклеточную концентрации. Ингибируя протеасому 26S, #бортезомиб\*\* вызывает торможение протеолиза, апоптоз. Эффективность #бортезомиба\*\* при ТТП обусловлена его действием на В-лимфоциты и плазматические клетки через апоптоз и ингибицию антиген-презентирующих дендритных клеток [92]. Когда оказывается неэффективной терапия #ритуксимабом\*\*, ингибирующем только функцию В-лимфоцитов, экспрессирующих CD20, #бортезомиб\*\* может подавить продолжающуюся продукцию антител к ADAMTS13 плазматическими клетками, что может объяснить в ряде случаев его эффективность #бортезомиба\*\* при недостаточной эффективности #ритуксимаба\*\*[89]. В серии наблюдений за 6 пациентами с рефрактерной формой ТТП, не ответивших на терапию ТПО, ГКС и #ритуксимабом\*\*, от острого коронарного синдрома умер 1 пациент, у 5 остальных была достигнута клиническая ремиссия, количество тромбоцитов крови нормализовалось, соответственно на 3, 6, 12, 21 и 29 дней, у всех нормализовалась активность ADAMTS13 [89].

- Рекомендуется выполнение лапароскопической спленэктомии пациентам с рефрактерным течением ТТП, не отвечающим на лечение ТПО и лекарственную терапию, а также пациентам с частыми рецидивами ТТП [93,94].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** в одном из первых анализов эффективности спленэктомии при ТТП, приведенном в 1978 г., один из 4 пациентов умер спустя 7 дней после операции, 3 пациентов выжили, и при сроке наблюдения от 1 до 5 лет у них не было рецидивов [95]. По данным G.A.M. Veltman и соавт. [96], проанализировавшим свой собственный опыт и результаты 8 других исследований, опубликованных в литературе с 1980 по 1995 гг., суммарно включавший 92 пациентов с ТТП, которым после лечения ТПО и #циклюспорином\*\* выполнялась спленэктомия в острой фазе или при рецидивах заболевания, выживаемость колебалась от 35% до 100%, при этом увеличивался срок безрецидивной выживаемости. Однако, учитывая, что в те годы не было возможности определять активность ADAMTS13, вызывает сомнения точность установления диагноза ТТП. В ретроспективном анализе серии из 33 пациентов, которым была выполнена спленэктомия, 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 70% [93]. Анализ 18 опубликованных работ, включавших 87 пациентов, в которых спленэктомия выполнялась при рецидивах ТТП и 15 работ, включавших 74 пациента, в которых

спленэктомия выполнялась при резистентном течении ТТП, показал, что общее количество осложнений (соответственно, 6% и 10%) и смертность (1,2% и 5%) были меньше при рецидивах, чем при рефрактерном течении ТТП. Частота рецидивов после спленэктомии была 17% при рецидивирующем течении и 8% при рефрактерном течении. Минимальным было количество осложнений при выполнении спленэктомии с помощью лапароскопической техники [94].

### **3.5. Сопутствующая и сопроводительная терапия**

- Пациентам с ТТП **рекомендуется** переливать эритроцитсодержащие компоненты крови при концентрации гемоглобина крови менее 70 г/л [97].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Пациентам с ТТП с острым коронарным синдромом **рекомендуется** переливать эритроцитсодержащие компоненты крови при концентрации гемоглобина крови менее 100 г/л [97].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Пациентам с ТТП с активным гемолизом **рекомендуется** проводить терапию препаратами из группы «фолиевая кислота и ее производные» (B03BB по классификации ATX) [97].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Пациентам с ТТП **не рекомендуется** переливание концентрата тромбоцитов, за исключением случаев угрожающего жизни геморрагического синдрома либо перед выполнением инвазивных процедур [98].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** *переливание концентратов тромбоцитов при ТТП может привести к ухудшению течения заболевания и увеличивает частоту рецидивов.*

- Пациентам с ТТП после восстановления количества тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$  **рекомендуется** терапия #ацетилсалициловой кислотой\*\* в дозе 75 мг/сут [99] [34].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** по данным Итальянской кооперативной группы, включившей в исследование 72 пациента с ТТП, в группе пациентов, в которой проводилось лечение ТПО, ГКС и дезагрегантная терапия #ацетилсалициловой кислотой\*\*, в течение первых 15 дней была ниже смертность, хотя статистически и незначимо, чем среди пациентов, которых лечили только ТПО и ГКС (2,8% против 13,5%). Кроме того, у пациентов, в течение года получавших дезагрегантную терапию, была меньше частота рецидивов, чем у пациентов, не получавших дезагреганты (6,25% и 21,4%) [99].

- Пациентам с ТТП после восстановления количества тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$  рекомендуется терапия препаратами группы «гепарин и его производные» (B01AB по ATX классификации) []. [34]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** риск венозных тромбозов при ТТП повышен вследствие длительной иммобилизации, в связи с чем показана рутинная профилактика низкомолекулярными гепаринами.

**3.6. Ведение пациенток с ТТП во время беременности**

Беременность - один из наиболее частых триггеров ТТП. Это связано с физиологическим уменьшением активности ADAMTS13 и повышением содержания в крови фактора фон Виллебранда во время беременности. В нескольких исследованиях было показано, что у здоровых женщины с нормально протекающей беременностью в третьем триместре активность ADAMTS13 может уменьшаться до 22-29% [100–102]. При наличии мутации в гене ADAMTS13 болезнь может клинически впервые манифестирувать у женщины только во время беременности. Среди всех случаев ТТП у беременных синдром Ашиоу-Шульмана выявлен у каждой четвертой женщины [9], а среди женщин, у которых ТТП проявились во время первой беременности, частота синдрома Ашиоу-Шульмана составила 45 % [10]. Другой причиной возникновения ТТП во время беременности является появление аутоантител к ADAMTS13, они могут выявляться даже у беременных с мутациями в гене ADAMTS13 [103]. Низкая плазменная активность ассоциируется с осложненным течением беременности: при активности ADAMTS13 менее 25 % в 2,9 раз повышен риск обострения ТТП во время беременности или в раннем послеродовом периоде и в 1,2 раза выше риск выкидыша, а наличие антител к ADAMTS13 повышает в 6,6 раз риск обострения ТТП и в 4,1 раза - риск выкидыша [104].

*По сравнению с общей популяцией у беременных с приобретенной ТТП почти в 10 раз выше риск преэклампсии (3,2 % против 31,3 %) и в 15 раз выше риск тяжелой преэклампсии (1,2 % против 18,8 %) [105].*

*ТТП, манифестирующей в последнем триместре беременности, следует дифференцировать с атипичным ГУС, HELLP синдромом, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, острой жировой дистрофией печени [106]*

- Беременным женщинам с клинической картиной ТТП **рекомендуется** начало проведения ТПО до получения результатов исследования плазменной активности ADAMTS13 [107][108].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Беременным с врожденной формой ТТП **рекомендуется** выполнение трансфузий СЗП / КСП (либо, при угрозе волемической перегрузки, ТПО) профилактически раз в 2 недели в дозе 10 мл/кг от наступления беременности до 20 недели, далее, или если количество тромбоцитов остается ниже  $150 \times 10^9/\text{л}$ , имеется повышение концентрации ЛДГ, трансфузии СЗП / ТПО проводят еженедельно до 6 недель после родов [87, 107,109].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Подобная тактика, примененная у 23 женщин с врожденной формой ТТП, у которых было 53 беременности, позволила ни в одном случае не допустить материнской смертности, и в 37 (80 %) случаях родить здорового ребенка, было 15 потерь плода [87].

- Беременным пациенткам с приобретенной ТТП **рекомендуется** лечение ТПО в сочетании с ГКС (пульс-терапия #метилпреднизолоном\*\* для достижения клинического улучшения, затем #преднизолон\*\* в дозе 0,5-1 мг/кг). Объем и кратность ТПО определяются тяжестью ТТП, при необходимости ТПО выполняется ежедневно или дважды в день. При достижении клинического улучшения или если даже удается достичь ремиссии, продолжается лечения ТПО до 20 недели раз в 2 недели, далее – еженедельно до 6 недели после родов [87].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** цель – поддержание активности ADAMTS13 более 10%.

- Пациенткам с приобретенной ТТП при планировании беременности **рекомендуется** прекратить введение #ритуксимаба\*\* за 6-12 месяцев до наступления беременности [107,110]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Беременным пациенткам с резистентным течением приобретенной ТТП в крайних случаях **рекомендуется** назначение #ритуксимаба\*\* в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 4 введения в 1-2 триместре беременности (до 26 недели гестации) [87].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Беременным пациенткам с ТТП при достижении клинической ремиссии и отсутствии акушерских противопоказаний **рекомендуется** проведение вагинальных срочных родов на сроке беременности 37-42 недели, при которых возможно использование эпидуральной анестезии. При сохранении тромбоцитопении, отсутствии полной клинической ремиссии рекомендуется выполнение кесарево сечения в условиях общей анестезии.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

#### **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

*Специальных методов реабилитации при ТТП не существует. Реабилитация пациентов с ТТП должна носить комплексный характер, охватывая медицинские и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Объем медицинской реабилитации разрабатывается индивидуально для каждого пациента врачом-реабилитологом при участии врача-гематолога. Кроме этого, программа реабилитации должна учитывать социальные и психологические проблемы пациента и включать (по показаниям) социальных работников и психологов. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.*

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

*Учитывая возможную триггерную роль инфекций, беременности, онкологических заболеваний в развитии рецидивов ТТП, рекомендуется организация лечебно-профилактических мероприятий по санации очагов инфекции при достижении тромбоцитарного ответа, своевременной терапии интеркуррентных заболеваний и сопутствующей патологии, наблюдение за пациентками с ТТП, планирующими беременность, настороженность при появлении тромбоцитопении у онкологических пациентов.*

*Диспансерное наблюдение пациентов с ТТП осуществляется в течение не менее двух лет для впервые диагностированной ТТП. В дальнейшем продолжительность наблюдения определяется достижением стабильного полного тромбоцитарного ответа. Пациенты с ТТП с развитием симптомов кровоточивости или риском их развития, при количестве тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  направляются на медико-социальную экспертизу для оформления инвалидности.*

*Беременным с врожденной формой ТТП рекомендуется выполнение трансфузий СЗП профилактически раз в 2 недели в дозе 10 мл/кг от наступления беременности до 20 недели, далее, или если количество тромбоцитов остается ниже  $150 \times 10^9/\text{л}$ , имеется повышение концентрации ЛДГ, трансфузии СЗП / ТПО проводят еженедельно до 6 недель после родов [87, 107,109]*

*Беременным пациенткам с приобретенной ТТП рекомендуется профилактическое проведение ТПО до 20 недели раз в 2 недели, далее – еженедельно до 6 недели после родов.*

- Рекомендуется наблюдение пациентов с ТТП у врача-гематолога.

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** график диспансерного наблюдения устанавливается индивидуально для каждого пациента в зависимости от тяжести и длительности течения ТТП. При достижении ремиссии рекомендуются физикальные осмотры и лабораторная оценка количества тромбоцитов не менее 2-х раз в год.

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

ТТП - угрожающее жизни заболевание. Большинство пациентов с впервые выявленной ТТП и при обострении ТТП должны получать лечение в стационаре

### **Показания для экстренной госпитализации:**

- Впервые диагностированная ТТП
- Рецидив ТТП
- Клинически значимое кровотечение (3-4 степени) при любой длительности ТТП
- Остро возникшие тромбоэмбolicкие осложнения (острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболии легочной артерии, острые тромбозы вен нижних конечностей, инфаркт миокарда и т.д.)

### **Показания для плановой госпитализации в круглосуточный стационар:**

- Необходимость проведения комплексного обследования, в том числе инвазивных диагностических исследований;
- Наличием индивидуальных факторов риска развития умеренного или тяжелого кровотечения (3-4 степени);
- Необходимость проведения ТПО
- Необходимость медикаментозной терапии глюкокортикоидами в высоких дозах
- Необходимость терапии #ритуксимабом\*\*;
- Наличие серьезные нежелательные явления на фоне проводимой терапии;
- Психосоциальные показания;

### **Показания к выписке пациента из стационара:**

- Купирование геморрагического синдрома и тромбоэмбolicких осложнений
- Окончание курса терапии и достижение клинической ремиссии.

## **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

### **7.1 Факторы риска развития тяжелых кровотечения при ТТП**

#### **Факторы**

1. Экстремально низкое количество тромбоцитов  $< 10-20 \times 10^9/\text{л}$
2. Беременность
3. Кровоточивость со слизистых оболочек, гематурия
4. Кровоточивость из нескольких источников
5. Травма (особенно травма головы!)
6. Предшествующее или планируемое хирургическое вмешательство
7. Сопутствующие состояния и заболевания (например, головная боль, лихорадка, инфекция)
8. Прием дезагрегантов или антикоагулянтной терапии

*Следует отметить, что достоверно оценить риск развития кровотечения, угрожающего жизни невозможно!*

### **7.2 Факторы риска развития тромбоэмбологических осложнений при ТТП**

1. Увеличение количества тромбоцитов  $> 50 \times 10^9/\text{л}$
2. Наличие генетического риска развития тромбофилии
3. Обострение (рецидив) ТТП, при которых тромбоэмбологические осложнения – проявление активности болезни
4. Сопутствующие состояния и заболевания (например, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и т.д.)

## Критерии оценки качества медицинской помощи

<b>№</b>	<b>Критерии качества</b>	<b>Оценка выполнения (да/нет)</b>
1.	Пациенту с подозрением на ТТП, т.е. пациенту, у которого выявили тромбоцитопению, микроангиопатическую гемолитическую анемию, геморрагический синдром и органную дисфункцию, выполнен развернутый общий (клинический) анализ крови	Да/нет
2.	Пациенту с подозрением на ТТП выполнен биохимический анализ крови общетерапевтический (ЛДГ, мочевина, креатинин, билирубин общий, АСТ, АЛТ, ЛДГ, натрий, калий)	Да/нет
3.	Пациенту с подозрением на ТТП выполнен прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)	Да/нет
4.	Пациенту с подозрением на ТТП выполнено определение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови	Да/нет
5.	Пациенту с подозрением на ТТП выполнено определение содержания антител к металлопротеиназе ADAMTS-13 в плазме крови	Да/нет
6.	Пациенту с подозрением на ТТП или с установленным диагнозом ТТП выполнено исследование концентрации тропонинов I, T в крови	Да/нет
7.	Пациенту с подозрением на ТТП или с установленным диагнозом ТТП выполнены регистрация электрокардиограммы, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	Да/нет
8.	Пациенту с установленным диагнозом ТТП выполнена компьютерная томография головного мозга или магнитно-резонансная томография головного мозга	Да/нет
9.	Пациенту с установленным диагнозом ТТП выполнена прицельной рентгенографии органов грудной клетки или компьютерной томографии органов грудной полости	Да/нет
10.	Пациенту с установленным диагнозом ТТП выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), забрюшинного пространства и органов малого таза (комплексное)	Да/нет
11.	Пациентке fertильного возраста с установленным диагнозом ТТП выполнен тест на беременность	Да/нет
12.	Пациенту с врожденной формой ТТП при обострении выполнено переливание свежезамороженной плазмы	Да/нет
13.	Пациенту с обострением приобретенной формы ТТП назначены ГКС в комбинации с ТПО	Да/нет

## **Список литературы**

1. Scully M., Cataland S., Coppo P., et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312–22. DOI:10.1111/JTH.13571.
2. Cuker A., Cataland S.R., Coppo P., et al. Redefining Outcomes in Immune TTP: an International Working Group Consensus Report. *Blood.* 2021;137(14):1855–61. DOI:10.1182/blood.2020009150.
3. Sadler J.E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;130(10):1181–8. DOI:10.1182/BLOOD-2017-04-636431.
4. Hosler G.A., Cusumano A.M., Hutchins G.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(7):834–9. DOI:10.5858/2003-127-834-TTPAHU.
5. Ridolfi R.L., Hutchins G.M., Bell W.R. The heart and cardiac conduction system in thrombotic thrombocytopenic purpura. A clinicopathologic study of 17 autopsied patients. *Ann Intern Med.* 1979;91(3):357–63. DOI:10.7326/0003-4819-91-3-357.
6. Roriz M., Landais M., Desprez J., et al. Risk Factors for Autoimmune Diseases Development After Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1598. DOI:10.1097/MD.0000000000001598.
7. van Dorland H.A., Taleghani M.M., Sakai K., et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica.* 2019;104(10):2107–15. DOI:10.3324/HAEMATOL.2019.216796.
8. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *2016;54(2):199–202.*
9. Moatti-Cohen M., Garrec C., Wolf M., et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012;119(24):5888–97. DOI:10.1182/BLOOD-2012-02-408914.
10. Mariotte E., Azoulay E., Galicier L., et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): A cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):e237–45. DOI:10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
11. Morgand M., Buffet M., Busson M., et al. High prevalence of infectious events in thrombotic thrombocytopenic purpura and genetic relationship with toll-like receptor 9

- polymorphisms: experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Transfusion*. 2014;54(2):389–97. DOI:10.1111/TRF.12263.
- 12. Wang Z., Yu Z., Su J., et al. Sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with features of thrombotic thrombocytopenic purpura: a fatal fulminant syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(3):251–3. DOI:10.1177/1076029609357739.
  - 13. Douglas K.W., Pollock K.G., Young D., et al. Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: a single-institution experience. *J Clin Apher*. 2010;25(2):47–53. DOI:10.1002/JCA.20226.
  - 14. Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C., et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001;413(6855):488–94. DOI:10.1038/35097008.
  - 15. Fujimura Y., Matsumoto M., Isonishi A., et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1(1 S):283–301. DOI:10.1111/J.1538-7836.2011.04341.X.
  - 16. Lotta L.A., Wu H.M., Mackie I.J., et al. Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;120(2):440–8. DOI:10.1182/BLOOD-2012-01-403113.
  - 17. George J.N. Forecasting the future for patients with hereditary TTP. *Blood*. 2012;120(2):243–4. DOI:10.1182/BLOOD-2012-05-427419.
  - 18. Page E.E., Kremer Hovinga J.A., Terrell D.R., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017;1(10):590–600. DOI:10.1182/BLOODADVANCES.2017005124.
  - 19. Blombery P., Kivivali L., Pepperell D., et al. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Intern Med J*. 2016;46(1):71–9. DOI:10.1111/IMJ.12935.
  - 20. Joly B.S., Stepanian A., Leblanc T., et al. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016;3(11):e537–46. DOI:10.1016/S2352-3026(16)30125-9.
  - 21. Amorosi E.L., Ultman J.E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1966;45(3):139–59.
  - 22. Chiasakul T., Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2018;2018(1):530–8. DOI:10.1182/ASHEDUCATION-2018.1.530.

23. Amalakuhan B., Nambiar A.M. Diagnosis and Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Evidence-Based Crit Care A Case Study Approach. 2017;605–13. DOI:10.1007/978-3-319-43341-7\_70.
24. Azoulay E., Bauer P.R., Mariotte E., et al. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Intensive Care Med. 2019;45(11):1518–39. DOI:10.1007/S00134-019-05736-5.
25. Benhamou Y., Boelle P.Y., Baudin B., et al. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. J Thromb Haemost. 2015;13(2):293–302. DOI:10.1111/JTH.12790.
26. Meloni G., Proia A., Antonini G., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: prospective neurologic, neuroimaging and neurophysiologic evaluation. Haematologica. 2001;86(11):1194–9.
27. Burrus T.M., Wijdicks E.F., Rabinstein A.A. Brain lesions are most often reversible in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. Neurology. 2009;73(1):66–70. DOI:10.1212/WNL.0B013E3181AAEA1B.
28. Alwan F., Vendramin C., Vanhoorelbeke K., et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017;130(4):466–71. DOI:10.1182/BLOOD-2016-12-758656.
29. Zafrani L., Mariotte E., Darmon M., et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. J Thromb Haemost. 2015;13(3):380–9. DOI:10.1111/JTH.12826.
30. Wahla A.S., Ruiz J., Noureddine N., et al. Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and literature review. Eur J Haematol. 2008;81(4):311–6. DOI:10.1111/J.1600-0609.2008.01112.X.
31. Griffin D., Al-Nouri Z.L., Muthurajah D., et al. First symptoms in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): what are they and when do they occur? Transfusion. 2013;53(1):235. DOI:10.1111/J.1537-2995.2012.03934.X.
32. Muñiz A.E., Barbee R.W. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) presenting as pancreatitis. J Emerg Med. 2003;24(4):407–11. DOI:10.1016/S0736-4679(03)00038-6.
33. Fox L.C., Cohney S.J., Kausman J.Y., et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. Intern Med J. 2018;48(6):624–36. DOI:10.1111/IMJ.13804.
34. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S., et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J

- Haematol. 2012;158(3):323–35. DOI:10.1111/J.1365-2141.2012.09167.X.
35. Aksay E., Kiyan S., Ersel M., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking acute ischemic stroke. Emerg Med J. 2006;23(9):e51. DOI:10.1136/EMJ.2006.036327.
  36. Филатов Л.Б., Томилов А.Ф., Алексеева Т.А. Гемолитическая анемия, вызванная фрагментацией эритроцитов. Клиническая онкогематология. 2011;4(4):346–55.
  37. Klein P.J., Pullmann H., Féaux de Lacroix W., et al. Quantitative Bestimmung fragmentierter Erythrocyten (Schistocyten) bei Normalpersonen sowie bei operierten Patienten. Klin Wochenschr. 1975;53(18):847–51. DOI:10.1007/BF01466957.
  38. Burns E.R., Lou Y., Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 2004;75(1):18–21. DOI:10.1002/AJH.10450.
  39. Zini G., D’Onofrio G., Briggs C., et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. Int J Lab Hematol. 2012;34(2):107–16. DOI:10.1111/J.1751-553X.2011.01380.X.
  40. Uderzo C.C., Jodele S., Eli Missiry M., et al. Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA) and Consensus Based Diagnostic and Therapeutic Recommendations: Which TA-TMA Patients to Treat and When? J Bone Marrow Res. 2014;2(3):10000152. DOI:10.4172/2329-8820.1000152.
  41. Gernsheimer T., James A.H., Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 2013;121(1):38–47. DOI:10.1182/blood-2012-08-448944.
  42. Matsumoto M., Fujimura Y., Wada H., et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. Int J Hematol. 2017;106(1):3–15. DOI:10.1007/S12185-017-2264-7.
  43. Ayanambakkam A., Kremer Hovinga J.A., Vesely S.K., et al. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura among patients with ADAMTS13 Activity 10%-20. Am J Hematol. 2017;92(11):E644–6. DOI:10.1002/AJH.24885.
  44. Thomas M.R., Robinson S., Scully M.A. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. Br J Haematol. 2016;173(6):821–30. DOI:10.1111/bjh.14045.
  45. Ferrari S., Scheiflinger F., Rieger M., et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. Blood. 2007;109(7):2815–22. DOI:10.1182/BLOOD-2006-02-006064.
  46. Shelat S.G., Smith P., Ai J., et al. Inhibitory autoantibodies against ADAMTS-13 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura bind ADAMTS-13 protease and may accelerate its clearance in vivo. J Thromb Haemost. 2006;4(8):1707–17.

- DOI:10.1111/J.1538-7836.2006.02025.X.
47. Sarode R., Bandarenko N., Brecher M.E., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher.* 2014;29(3):148–67. DOI:10.1002/JCA.21302.
  48. Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo.* 2018;11(3):220–6. DOI:10.1007/S12254-018-0429-6.
  49. Zheng X. Structure-function and regulation of ADAMTS13. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl 1):11–23. DOI:10.1111/jth.12221.
  50. Rock G., Anderson D., Clark W., et al. Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *Br J Haematol.* 2005;129(1):79–86. DOI:10.1111/J.1365-2141.2005.05418.X.
  51. Joly B.S., Coppo P., Veyradier A. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* 2018;101(4):425–34. DOI:10.1111/ejh.13107.
  52. Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Шерстнев Ф.С. Клиническое использование криосупернатантной плазмы. *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(3):351–9.
  53. Freedman M., Rock G. Analysis of the products of cryoprecipitation: RiCoF is deficient in cryosupernatant plasma. *Transfus Apher Sci.* 2010;43(2):179–82. DOI:10.1016/J.TRANSCI.2010.07.004.
  54. Picod A., Coppo P. When targeted therapies alleviate the burden of TPE: The example of immune-mediated TTP. *Transfus Apher Sci.* 2019;58(3):273–7. DOI:10.1016/J.TRANSCI.2019.04.012.
  55. Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2496–502. DOI:10.1111/JTH.15010.
  56. Nguyen T.C., Han Y.Y. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis.* 2011;7(1):28–31. DOI:10.4161/ORG.7.1.14027.
  57. 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):81. DOI:10.1056/NEJM199108083250604.
  58. Henon P. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Clinical results of a French controlled trial. *Transfus Sci.* 1992;13(1):63–72. DOI:10.1016/0955-3886(92)90123-X.
  59. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher.*

- 2002;6(4):320–8. DOI:10.1046/J.1526-0968.2002.00390.X.
60. Rock G., Shumak K.H., Sutton D.M., et al. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Members of the Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol.* 1996;94(2):383–6. DOI:10.1046/J.1365-2141.1996.D01-1800.X.
  61. Mazepa M.A., Raval J.S., Brecher M.E., et al. Treatment of acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the U.S. remains heterogeneous: Current and future points of clinical equipoise. *J Clin Apher.* 2018;33(3):291–6. DOI:10.1002/JCA.21600.
  62. Altuntas F., Aydogdu I., Kabukcu S., et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci.* 2007;36(1):57–67. DOI:10.1016/J.TRANSCI.2006.05.014.
  63. Zeigler Z.R., Shadduck R.K., Gryn J.F., et al. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Clin Apher.* 2001;16(1):19–22. DOI:10.1002/JCA.1003.
  64. Lin Q., Fan L., Huang H., et al. Combination of Fresh Frozen Plasma and Cryosupernatant Plasma for Therapeutic Plasma Exchange in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Single Institution Experience. *Biomed Res Int.* 2019;2019. DOI:10.1155/2019/1756109.
  65. Moake J.L., Byrnes J.J., Troll J.H., et al. Effects of fresh-frozen plasma and its cryosupernatant fraction on von Willebrand factor multimeric forms in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1985;65(5):1232–6.
  66. Stefanello B., De Paula E.V., Andrade Orsi F., et al. Safety and efficacy of cryoprecipitate-poor plasma as a replacement fluid for therapeutic plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: a single center retrospective evaluation. *J Clin Apher.* 2014;29(6):311–5. DOI:10.1002/JCA.21336.
  67. Raife T.J., Friedman K.D., Dwyre D.M. The pathogenicity of von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura: reconsideration of treatment with cryopoor plasma. *Transfusion.* 2006;46(1):74–9. DOI:10.1111/J.1537-2995.2005.00674.X.
  68. Rock G., Ahluwalia N., Anderson D. Metalloprotease levels are variably altered in thrombotic thrombocytopenic patients at presentation and after plasma exchange with either cryosupernatant plasma or fresh frozen plasma. *Blood.* 2001;102:539a.
  69. Thejeel B., Garg A.X., Clark W.F., et al. Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review. *Am J Hematol.* 2016;91(6):623–30. DOI:10.1002/AJH.24339.
  70. Sayani F.A., Abrams C.S. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015;125(25):3860–7. DOI:10.1182/BLOOD-2014-11-551580.

71. Bell W.R., Braine H.G., Ness P.M., et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 1991;325(6):398–403. DOI:10.1056/NEJM199108083250605.
72. Toyoshige M., Zaitsu Y., Okafuji K., et al. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with high- dose corticosteroid. Vol. 41, *Am J Hematol. Am J Hematol;* 1992. p. 69. DOI:10.1002/ajh.2830410119.
73. Balduini C.L., Gugliotta L., Luppi M., et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol.* 2010;89(6):591–6. DOI:10.1007/S00277-009-0877-5.
74. Rojnuckarin P., Watanabooniyongcharoen P., Akkawat B., et al. The role of pulse dexamethasone in acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2006;4(5):1148–50. DOI:10.1111/J.1538-7836.2006.01879.X.
75. George J.N., Woodson R.D., Kiss J.E., et al. Rituximab Therapy for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Proposed Study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network With a Systematic Review of Rituximab Therapy for Immune-Mediated Disorders. *J Clin Apher.* 2006;21:49–56. DOI:10.1002/jca.20091.
76. Regazzi M.B., Iacona I., Avanzini M.A., et al. Pharmacokinetic behavior of rituximab: a study of different schedules of administration for heterogeneous clinical settings. *Ther Drug Monit.* 2005;27(6):785–92. DOI:10.1097/01.FTD.0000184162.60197.C1.
77. Tobinai K., Igarashi T., Itoh K., et al. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2004;15(5):821–30. DOI:10.1093/ANNONC/MDH176.
78. Chen H., Fu A., Wang J., et al. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res.* 2017;45(3):1253–60. DOI:10.1177/0300060517695646.
79. McDonald V., Manns K., Mackie I.J., et al. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1201–8. DOI:10.1111/J.1538-7836.2010.03818.X.
80. Westwood J.P., Thomas M., Alwan F., et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 2017;1(15):1159–66. DOI:10.1182/BLOODADVANCES.2017008268.
81. Scully M., McDonald V., Cavenagh J., et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.

- Blood. 2011;118(7):1746–53. DOI:10.1182/BLOOD-2011-03-341131.
82. Chemnitz J., Draube A., Scheid C., et al. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. Am J Hematol. 2002;71(2):105–8. DOI:10.1002/AJH.10204.
  83. Froissart A., Buffet M., Veyradier A., et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Crit Care Med. 2012;40(1):104–11. DOI:10.1097/CCM.0B013E31822E9D66.
  84. Scully M., Cohen H., Cavenagh J., et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. Br J Haematol. 2007;136(3):451–61. DOI:10.1111/J.1365-2141.2006.06448.X.
  85. Jestin M., Center on behalf of the F.T.M.R., Benhamou Y., et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2018;132(20):2143–53. DOI:10.1182/BLOOD-2018-04-840090.
  86. Upreti H., Kasmani J., Dane K., et al. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. Blood. 2019;134(13):1037–45. DOI:10.1182/BLOOD.2019001056.
  87. Scully M., Thomas M., Underwood M., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. Blood. 2014;124(2):211–9. DOI:10.1182/BLOOD-2014-02-553131.
  88. Cataland S.R., Jin M., Lin S., et al. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. Br J Haematol. 2007;139(3):486–93. DOI:10.1111/J.1365-2141.2007.06819.X.
  89. Patriquin C.J., Thomas M.R., Dutt T., et al. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2016;173(5):779–85. DOI:10.1111/BJH.13993.
  90. Maschan A., Petrova U., Kalinina I., et al. Bortezomib induces long-term remission in children with immune thrombotic thrombocytopenic purpura, refractory to plasma exchange, glucocorticoids, and rituximab: A report on two cases. Pediatr blood & cancer. 2021;68(4):e28818. DOI:10.1002/PBC.28818.
  91. Pasquale D., Vidhya R., Dasilva K., et al. Chronic Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Role of Therapy With Cyclosporine. J Hematol. 1998;57:57–61. DOI:10.1002/(SICI)1096-8652(199801)57:1.
  92. Subklewe M., Sebelin-Wulf K., Beier C., et al. Dendritic cell maturation stage determines

- susceptibility to the proteasome inhibitor bortezomib. *Hum Immunol.* 2007;68(3):147–55. DOI:10.1016/J.HUMIMM.2006.12.005.
93. Kappers-Klunne M.C., Wijermans P., Fijnheer R., et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005;130(5):768–76. DOI:10.1111/J.1365-2141.2005.05681.X.
  94. Dubois L., Gray D.K. Splenectomy: Does it still play a role in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura? *Can J Surg.* 2010;53(5):349.
  95. Rutkow I.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and splenectomy: a current appraisal. *Ann Surg.* 1978;188(5):701–5. DOI:10.1097/00000658-197811000-00021.
  96. Veltman G.A.M., Brand A., Leeksma O.C., et al. The role of splenectomy in the treatment of relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 1995;70(5):231–6. DOI:10.1007/BF01784041.
  97. Аксельрод Б.А., Балашова Е.Н., Баутин А.Е., et al. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. *Гематология и трансфузиология.* 2018;63(4):372–435. DOI:10.25837/HAT.2019.62.39.006.
  98. Benhamou Y., Baudel J.L., Wynckel A., et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol.* 2015;90(6):E127–9. DOI:10.1002/AJH.23997.
  99. Bobbio-Pallavicini E., Gugliotta L., Centurioni R., et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica.* 1997;82(4):429–35.
  100. Момот А.П., Молчанова И.В., Батрак Т.А. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. Проблемы репродукции. 2015;21(1):89–97. DOI:10.17116/reproto20152189-97.
  101. Sánchez-Luceros A., Farías C.E., Amaral M.M., et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost.* 2004;92(6):1320–6. DOI:10.1160/TH03-11-0683.
  102. Mannucci P.M., Canciani M.T., Forza I., et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood.* 2001;98(9):2730–5. DOI:10.1182/BLOOD.V98.9.2730.
  103. Roose E., Tersteeg C., Demeersseman R., et al. Anti-ADAMTS13 Antibodies and a Novel Heterozygous p.R1177Q Mutation in a Case of Pregnancy-Onset Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *TH Open Companion J to Thromb Haemost.*

2018;2(1):e8. DOI:10.1055/S-0037-1615252.

104. Ferrari B., Maino A., Lotta L.A., et al. Pregnancy complications in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a case-control study. *Orph J Rare Dis.* 2014;9:193. DOI:10.1186/s13023-014-0193-6.
105. Jiang Y., McIntosh J.J., Reese J.A., et al. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2014;123(11):1674–80. DOI:10.1182/BLOOD-2013-11-538900.
106. Gupta M., Feinberg B.B., Burwick R.M. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:29–34. DOI:10.1016/J.PREGHY.2018.02.007.
107. Savignano C., Rinaldi C., De Angelis V. Pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura: Practical issues for patient management. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(3):262–8. DOI:10.1016/J.TRANSCI.2015.11.005.
108. Fakhouri F., Scully M., Provot F., et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: Report from an international working group. *Blood.* 2020;136(19):2103–17. DOI:10.1182/BLOOD.2020005221.
109. Gangaraju R., Rodgers G.M. Upshaw-Schulman syndrome and pregnancy: successful management with plasma infusions. *Ann Hematol.* 2016;95(10):1745–6. DOI:10.1007/S00277-016-2755-2.
110. Ferrari B., Peyvandi F. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood.* 2020;136(19):2125–32. DOI:10.1182/BLOOD.2019000962.
111. Coppo P., Schwarzinger M., Buffet M., et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience. *PLoS One.* 2010;5(4):e1028. DOI:10.1371/journal.pone.0010208.
112. Bendapudi P.K., Hurwitz S., Fry A., et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e157–64. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30026-1.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

**Члены Национального гематологического общества:**

1. Галстян Геннадий Мартинович, д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
2. Лукина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России
3. Сысоева Елена Павловна, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России
4. Паровичникова Елена Николаевна, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России
5. Цветаева Нина Валентиновна, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России
6. Клебанова Елизавета Евгеньевна, врач анестезиолог-реаниматолог, врач-гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России
7. Сурин Вадим Леонидович, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России
8. Кулагин Александр Дмитриевич, д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

**Члены Национального общества детских гематологов и онкологов:**

1. Масchan Алексей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
2. Калинина Ирина Игоревна, кандидат медицинских наук, врач гематолог ФБГУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева
3. Стефанов Дмитрий Николаевич, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

**Члены Ассоциации анестезиологов-реаниматологов**

1. Полушкин Юрий Сергеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, президент Ассоциации анестезиологов-реаниматологов.
2. Пырегов Алексей Викторович, д.м.н., профессор, директор Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, председатель комитета по анестезиологии и реаниматологии в акушерстве и гинекологии Ассоциации анестезиологов-реаниматологов

**Члены Российского общества акушеров-гинекологов**

1. Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, директор Института акушерства ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству Минздрава России
2. Полушкина Евгения Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, институт акушерства, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail [epolushkina@mail.ru](mailto:epolushkina@mail.ru)

**Члены Национальной ассоциации специалистов менеджмента крови пациента.**

1. Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий отделением экстракорпорального лечения и детоксикации отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
3. Пырегов Алексей Викторович, д.м.н., профессор, директор Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, председатель комитета по анестезиологии и реаниматологии в акушерстве и гинекологии Ассоциации анестезиологов-реаниматологов
2. Рогачевский Олег Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий отделением экстракорпорального лечения и детоксикации отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
3. Галстян Геннадий Мартинович, д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
4. Кирсанова Татьяна Валерьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

#### **1. Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-гематологи
2. Врачи-педиатры
3. Врачи анестезиологи-реаниматологи
4. Врачи акушеры-гинекологи
5. Врачи-терапевты
6. Врачи-неврологи
7. Студенты медицинских ВУЗов

**Таблица 1.**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2.**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа

2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3.**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

## **Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

# **Ритуксимаб\*\*.** Первое применение ритуксимаба для лечения ТТП описано в 2002 г. Механизм действия ритуксимаба\*\* направлен на длительную деплекцию пула зрелых В-лимфоцитов, в том числе продуцирующих аутореактивные антитела. Разовая доза ритуксимаба\*\* составляет  $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ , частота введений - 1 раз в неделю, длительность курса - 4 введения. После введения первой дозы ритуксимаба количество В-лимфоцитов уменьшается в периферической крови уже через неделю, а активность ADAMTS13 повышается в плазме через 2 недели [78]. Медиана времени для того, чтобы после окончания терапии ритуксимаб стал неопределяемым в крови составляет 5 мес., медиана для восстановления функции В-лимфоцитов - 7 мес. [79] Имеются сообщения о возможности применения альтернативных режимов дозирования: снижении дозы еженедельной дозы до  $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ , что связано с уменьшением общего плацдарма В-лимфоцитов в результате предыдущих этапов лечения, или двукратное назначение  $750 \text{ мг}/\text{м}^2$  с интервалом в 2 недели и совместное применение с ГКС. Однако при лечении ТТП редуцированной дозой ритуксимаба, хотя и удается достичь ремиссии, увеличивается частота рецидивов. [80] В целом переносимость ритуксимаба\*\* хорошая, могут отмечаться инфузионные реакции и уменьшение концентрации иммуноглобулинов класса G в крови, требующее заместительной терапии. Кроме того, необходимо учитывать, что после лечения ритуксимабом\*\* возможна активация хронической вирусной инфекции и снижение выработки поствакцинальных антител на протяжении 6 месяцев. Несмотря на имеющийся опыт применения ритуксимаба\*\* при ТТП, по настоящее время ритуксимаб\*\* официально не зарегистрирован для лечения ИТП.

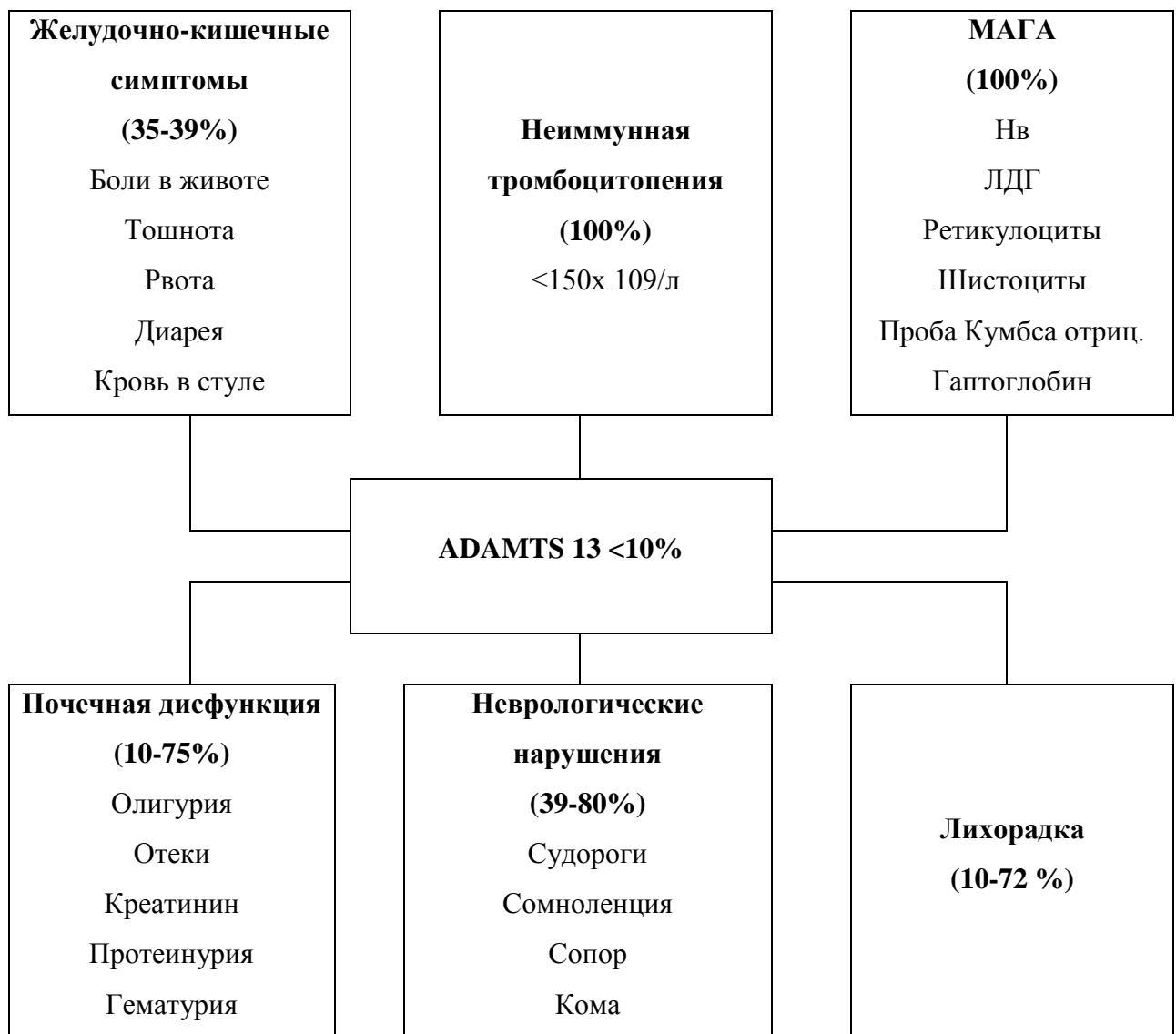
**Глюкокортикоиды (ГКС).** Благодаря своим многогранным иммуномодулирующим способностям (снижением выработки антитромбоцитарных АТ, уменьшением фагоцитоза тромбоцитов путем блокирования Fc-рецепторов, индукцией Т- и В-регуляторных клеток и другие) ГКС широко используются в лечении аутоиммунных заболеваний. Препараты из этой группы также являются стандартом терапии при ТТП, но должны применяться ограниченный период времени, поскольку побочные эффекты ГКС могут превышать их пользу. Существует несколько режимов применения ГКС:

- стандартные дозы (преднизолон\*\* 1-1,5-2 мг/кг в день *per os* в течение 21 дня с последующим постепенным снижением дозы);
- - пульс терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут в течение 3 суток. Глюкокортикоиды рекомендуется в качестве первой линии терапии вместе с ТПО для лечения ТТП. Назначение ГКС увеличивает выживаемость пациентов с ТТП. Для начального лечения пациентов с ТТП используется доза 1 мг/кг массы тела пациента, однако при тяжелом течении, при прогрессирующей неврологической симптоматике, сохраняющейся тромбоцитопении используются большие дозы ГКС. В рандомизированном клиническом исследовании сравнили эффективность лечения ТТП ТПО в сочетании с терапией метилпреднизолоном у 30 пациентов стандартной дозой (1 мг/кг) и 30 пациентов большой дозой (10 мг/кг). Установлено, что на 23 сутки при лечении стандартной дозой метилпреднизолона неудача достижения ремиссии регистрировалась значимо чаще (53,4 %), чем при лечении большой дозой (23,4 %) ( $p = 0,03$ ). [73] У пациентов с тяжелым, прогрессирующим течением эффективна пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/день в течение 3 дней.

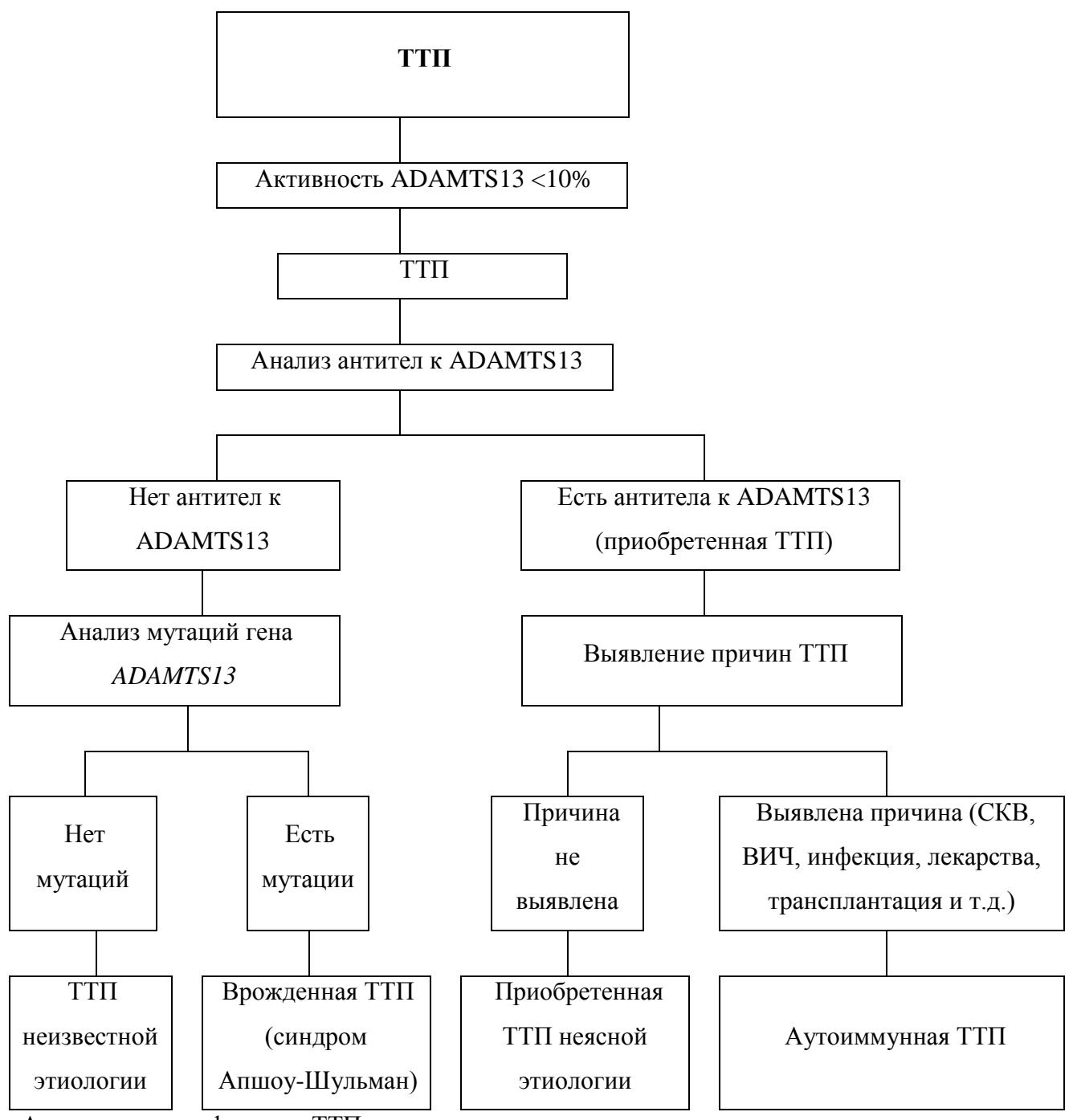
#**Циклоспорин\*\*** – препарат, ингибирующий активацию Т-клеток, экспрессию рецепторов интерлейкина-2 и продукцию интерлейкина-2. Считают, что #циклоспорин\*\* способен подавлять продукцию антител к ADAMTS13 [88]. Однако опыт применения #циклоспорина\*\* основывается либо на отдельных клинических описаниях, либо серии наблюдений. Несмотря на имеющийся опыт применения циклоспорина\*\* при ТТП, по настоящее время циклоспорин\*\* официально не зарегистрирован для лечения ИТП.

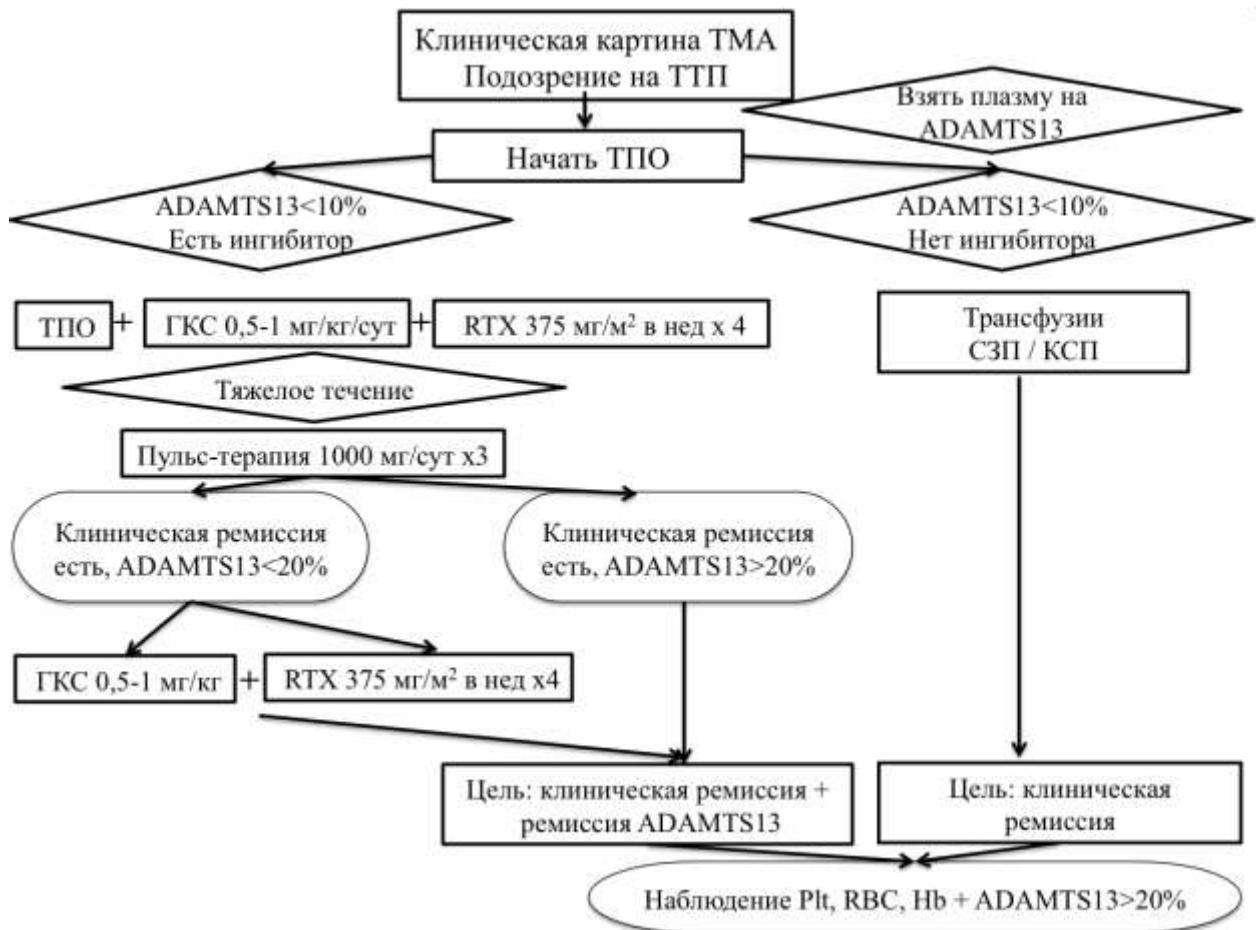
#**Бортезомиб\*\*** ингибирует химиотрипсиновую активность протеасомы 26S, которая катализирует расщепление основных белков и регулирует их внутриклеточную концентрации. Ингибируя протеасому 26S, #бортезомиб\*\* вызывает торможение протеолиза, апоптоз. Эффективность #бортезомиба\*\* при ТТП обусловлена его действием на В-лимфоциты и плазматические клетки через апоптоз и ингибицию антиген-презентирующих дендритных клеток. Несмотря на имеющийся опыт применения бортезомиба\*\* при ТТП, по настоящее время бортезомиб\*\* официально не зарегистрирован для лечения ИТП.

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Алгоритм диагностики ТТП по клиническим симптомам

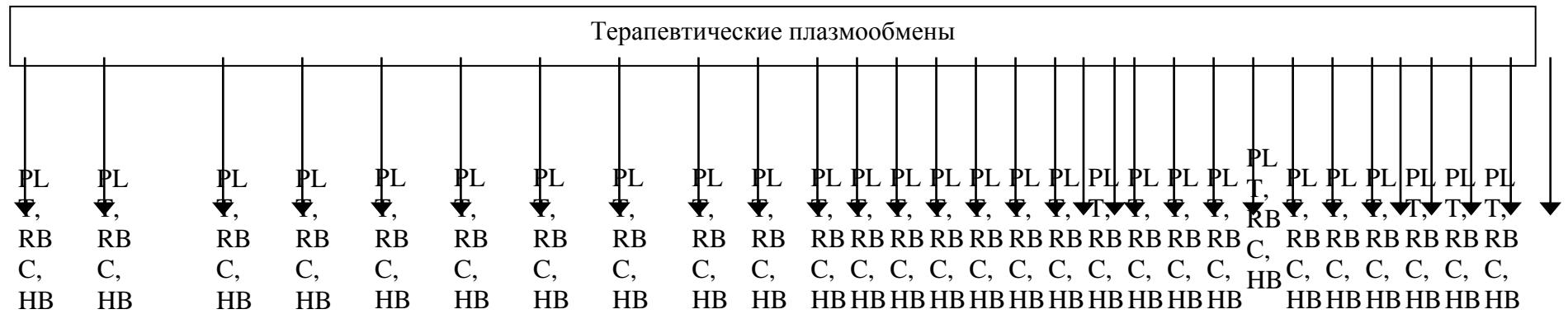




Алгоритм лечения ТТП.

RTX – Ритуксимаб, ГКС – глюокортикоиды, ТПО – терапевтический плазмообмен

Глюкокортикоиды 0,5-1 мг/кг/сут), при тяжелом течении – проведение пульс-терапии



## Тест на ADAMTS13

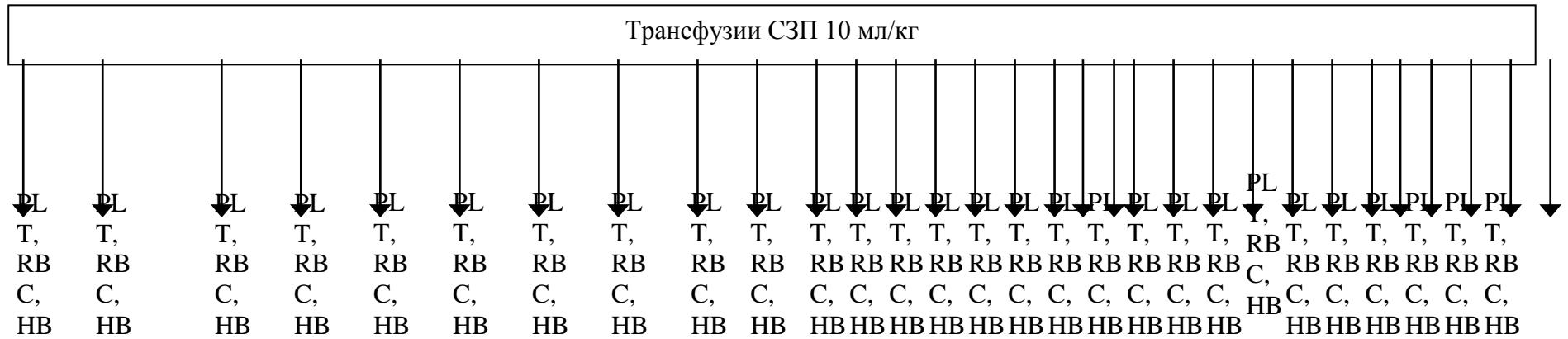
## Тест на ADAMTS13

## Тест на ADAMTS13

# Тест на ADAMT S13

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40

Алгоритм ведения беременности при приобретенной ТТП. Цель – активность ADAMTS13 > 20%, тромбоциты крови  $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ , при меньшем количестве – увеличивается кратность ТПО и дозы ГКС, возможна пуль-терапия. При количестве тромбоцитов  $> 50 \times 10^9/\text{л}$  добавляется низкомолекулярный гепарин. После родов ТПО продолжают в течение 6 недель.



Тест на  
ADAMTS13

Тест на  
ADAMTS13

Тест на  
ADAMTS13

Тест на  
ADAMTS13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Алгоритм ведения беременности при врожденной ТТП. Цель – тромбоциты крови  $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ , при меньшем количестве – увеличивается кратность и объем трансфузий плазмы, при необходимости избежать волемической перегрузки – проведение ТПО При количестве тромбоцитов  $> 50 \times 10^9/\text{л}$  добавляется низкомолекулярный гепарин. После родов трансфузии СЗП продолжают в течение 6 недель.



## **Приложение В. Информация для пациента**

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпурा (ТТП) – врожденное или аутоиммунное гематологическое заболевание, при котором уменьшается количество тромбоцитов в крови, происходит гемолиз эритроцитов и развивается анемия, нарушается функция органов и систем органов. Причиной всех этих изменений является дефицит фермента *ADAMTS13*, который возникает либо вследствие врожденного генетического дефекта, либо образования антител к этому ферменту. *ADAMTS13* отвечает за расщепление крупных молекул (мультимеров) фактора фон Виллебранда. При дефиците этого фермента крупные молекулы фактора фон Виллебранда не расщепляются, они связываются с тромбоцитами, образуя из них тромбы, что приводит к потреблению тромбоцитов и уменьшению их количества в крови. Образующиеся тромбоцитарные тромбы вызывают частичную окклюзию сосудов. Эритроциты, перемещаясь по окклюзированным сосудам, подвергаются разрушению (гемолизу). Вследствие образовавшихся тромбов происходит нарушение функции различных органов. С другой стороны, уменьшение количества тромбоцитов крови вследствие их потребления в тромбы сопровождается развитием повышенной кровоточивости. Тромбоциты – это клетки, которые помогают останавливать кровотечение. При уменьшении их количества у пациентов появляются петехии, синяки, беспричинные или легко образующиеся гематомы, длительные кровотечения при порезах и других травмах, кровотечения с видимых слизистых оболочек (носовые и десневые) и кровотечения из других мест (почечные, желудочно-кишечные, маточные у девочек), могут развиться кровоизлияния во внутренние органы, в том числе в головной мозг. Чем меньше количество тромбоцитов и больше длительность заболевания, тем выше может быть вероятность кровотечений и кровоизлияний. При количестве тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$  тяжелые кровотечения случаются крайне редко, при  $20\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$  – увеличивается риск возникновения кровотечений после травм и порезов, при количестве тромбоцитов менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  могут возникать спонтанные кровотечения, а ниже  $5 \times 10^9/\text{л}$  вероятность спонтанных кровотечений наиболее велика. Но в некоторых случаях, даже при количестве тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ , геморрагический синдром у пациентов может не проявляться. Кроме количества тромбоцитов, риск кровотечений зависит от активности пациента и от некоторых других причин.

При ТТП даже при малом количестве тромбоцитов крайне высок риск тромботических осложнений. Возможно внезапное нарушение сознания, галлюцинации, судороги, возникновение ишемического инсульта, инфаркта миокарда, артериальные и

венозные тромбозы. Все эти осложнения являются проявлением активности заболевания. При своевременно начатом лечении они могут разрешиться без серьезных последствий.

При впервые установленном диагнозе приобретенной ТТП пациентам с низким количеством тромбоцитов (как правило, ниже  $20-30 \times 10^9/\text{л}$ ) проводится терапия первой линии плазмообменами и глюокортикоидами. Для предотвращения рецидивов заболевания применяется ритуксимаб\*\*. При врожденной форме ТТП проводятся трансфузии свежезамороженной плазмы, которая является источником дефицитного фермента ADAMTS13. Выбор вида лечения проводится индивидуально для каждого пациента, с учетом особенностей течения заболевания. Врач объяснит преимущества и недостатки каждого вида лечения.

При увеличении количества тромбоцитов крови более  $50 \times 10^9/\text{л}$  к терапии добавляют низкомолекулярные гепарины, малые дозы аспирина.

У женщин, больных ТТП, при наступлении беременности возможно обострение заболевания, в связи с чем они нуждаются в мониторинге количества тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина крови, раз в три метр – активности фермента ADAMTS13. Им проводятся профилактические трансфузии плазмы при врожденной форме, плазмообмены и терапия глюокортикоидами при приобретенной форме.

Во всех случаях появления большого количества синяков или петехиальных элементов на коже; кровотечений из носа, десен, маточных кровотечений, обнаружении крови в моче или стуле; а также при рвоте, головной боли, слабости, обмороке, неадекватном поведении, галлюцинациях, нарушении слуха или зрения и других жалобах необходимо незамедлительно обращаться за медицинской помощью!

## **Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

### **Шкалы оценки степени кровоточивости по ВОЗ и СТСАЕ**

Название на русском языке: общие терминологические критерии нежелательных явлений.

Оригинальное название: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):  
[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf)

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка тяжести кровоточивости

Содержание (шаблон), ключ (интерпретация):

Степень кровоточивости	Клинические проявления
0-я	<ul style="list-style-type: none"><li>• Отсутствуют</li></ul>
1-я	<ul style="list-style-type: none"><li>• Петехии (&lt; 100)</li><li>• Небольшие гематомы, синяки(&lt; 10 см в диаметре)</li><li>• Кровотечения со слизистых оболочек (нос, рот)</li><li>• Носовое кровотечение (длительностью &lt; 1 часа, но без необходимости лечения)</li><li>• Субконъюнктивальное кровоизлияние</li><li>• Вагинальное кровотечение (необходимость не более 2-х прокладок в день)</li></ul>
2-я (без трансфузионной зависимости)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Гематомы, синяки(&gt;10 см в диаметре)</li><li>• Носовое кровотечение(длительностью &gt; 1 часа или необходимость тампонады)</li><li>• Ретинальное кровоизлияние без нарушения зрения</li><li>• Вагинальное кровотечение (необходимость более 2-х прокладок в день)</li><li>• Кровь в стуле, мелена, кровавая рвота, кровохарканье, гематурия</li><li>• Кровотечения из мест пункций</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кровоизлияния в мышцы и суставы</li> </ul>
3-я (с трансфузионной зависимостью)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Носовое кровотечение</li> <li>• Кровотечения со слизистых оболочек (нос, рот)</li> <li>• Вагинальное кровотечение</li> <li>• Кровь в стуле, мелена, кровавая рвота, кровохарканье, гематурия</li> <li>• Кровотечения из мест пункций</li> <li>• Кровоизлияния в мышцы и суставы</li> </ul>
4-я (угроза жизни, постоянные потенциальные функциональные повреждения)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кровоизлияние в ЦНС</li> <li>• Ретинальное кровоизлияние с нарушением зрения</li> <li>• Кровоизлияние в другие органы с функциональными нарушениями (суставы, мышцы, почки, легкие и др.)</li> <li>• Фатальное кровоизлияние (по СТСАЕ 5-я степень)</li> </ul>

Французская шкала (French score) [111] вероятности выявления плазменной активности ADAMTS13 менее 10%.

Параметры	Значения	Баллы
Тромбоциты крови	$< 30 \times 10^9/\text{л}$	+1
Креатинин сыворотки	$< 2,25 \text{ мг}/\text{дл}$	+1

Вероятность того, что плазменная активность ADAMTS13 будет менее 10 %:

0 баллов – 2 %

1 балл – 70 %

2 балла – 94 %

Плазматическая шкала [112] (Plasmic score) вероятности выявления плазменной активности ADAMTS13 менее 10%.

Параметры	Значения показателей	Баллы
Тромбоциты	$< 30 \times 10^9/\text{л}$	+1
Креатинин сыворотки	$< 2,0 \text{ мг}/\text{дл}$	+1
Признаки гемолиза		+1

• Непрямой билирубин	>34,2 мкмоль/л (2 мг/дл)	
• Ретикулоцитоз	>2,5%	
• Гаптоглобин	Не определяется	
Средний объем эритроцитов (MCV)	$< 9 \times 10^{-14}$ л (90 fl)	+1
международное нормализованное отношение	< 1,5	+1
Нет лечение от рака в течение последнего года	Да	+1
Нет трансплантации органов или ТГСК	Да	+1

Вероятность того, что плазменная активность ADAMTS13 будет менее 10 %:

0-4 балла - 0-4 %

5 баллов - 9-24 %

6-7 баллов – 62-82%